FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914

THÈSE

N° 40

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean PIGNOT
Né à Paris, le 2 juillet 1884.
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Laboratoire à l'Asile Sainte-Anne.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

DE LA MALADIE DE HEINE-MEDIN

Président : M. MARFAN, *Professeur*.

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1914

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS :	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (Henri)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR ALBERT PIGNOT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARFAN

Officier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES

M. LE DOCTEUR O. TAPRET

Médecin des Hôpitaux.
Officier de la Légion d'Honneur.

M. LE DOCTEUR L. PICQUÉ

Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien en chef des Asiles de la Seine.
Officier de la Légion d'Honneur.

A M. le Docteur ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur de Paris.
Membre de l'Institut.
Grand-officier de la Légion d'Honneur.

A M. le Docteur LEVADITI

De l'Institut Pasteur de Paris.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur Broca.

Externat.

M. le Professeur Achard.
M. le Professeur Quénu.
M. le Docteur Chaput.
M. le Docteur Tapret.

Internat provisoire.

M. le Docteur Sergent.
M. le Docteur Pissavy.

Internat.

M. le Docteur Tapret.
M. le Docteur Barth.
M. le Docteur Rist.
M. le Docteur Claisse.

A MES MAITRES

MM. les Docteurs Thibierge, G. Meillère, Membre de l'Académie de Médecine, Morel-Lavallée, Marcel Garnier, Ribierre, Clerc, Babonneix, Michel, Laubry, Maurice Marcille, Huguier, Paul Mathieu, Armand Delille, Froin, Abrami.

INTRODUCTION

Nous pouvons aujourd'hui désigner sous le nom de maladie de Heine-Medin toute atteinte aiguë, spécifique, du système nerveux central par un agent infectieux bien déterminé, « le virus poliomyélitique ». Cet agent microbien, que Flexner et Noguchi pensent avoir isolé récemment, fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches, et n'est actuellement connu que sous la forme d'un virus filtrant qui permet, par inoculation, de transmettre expérimentalement en série la maladie.

Jusqu'au mois de février 1911, toutes les expériences sur la poliomyélite aiguë épidémique faites en France, à l'Institut Pasteur de Paris, n'avaient été entreprises qu'à l'aide de virus étrangers d'origine autrichienne et américaine.

Aucun cas français avant cette date n'avait pu, à notre connaissance, donner un virus capable d'être transmis à l'animal. A propos d'une observation recueillie à l'hôpital Lariboisière, dans le service de notre maître M. Tapret, nous avons eu l'occasion d'isoler le virus, grâce à l'obligeance de notre maître M. Levaditi et de M. Froin. C'est ainsi que nous avons pu essayer et réussir la transmission directe au

singe, mais nous n'avons pu réaliser la transmission en série.

L'année suivante, un deuxième cas typique, étudié à l'hôpital Necker dans le service de notre maître M. Barth, nous permit de reprendre nos recherches cliniques et expérimentales.

L'étude de la maladie de Heine-Medin a fait dans ces dernières années l'objet d'un nombre considérable de travaux. Sans vouloir entreprendre une description complète de cette affection, nous envisagerons seulement quelques points non encore élucidés, en y apportant les résultats de nos recherches personnelles.

Notre travail comprendra deux parties :

I^re^ Partie. — Nous envisagerons tout d'abord l'état actuel de la question en insistant de préférence sur les formes cliniques de la maladie, et nous étudierons plus particulièrement les formes abortives et méningées.

Nous rappellerons ensuite nos connaissances sur la nature du virus poliomyélitique, et à ce propos, nous examinerons en détail les travaux les plus récents tendant à mettre en évidence toutes les propriétés de cet agent microbien. Nous étudierons les voies d'entrée du virus, sa propagation dans l'organisme, sa localisation dans le système nerveux central et ses affinités pour certaines régions, ses voies d'élimination, ses modes de transmission, ses effets sur les animaux de laboratoire et les essais de culture que l'on en a tentés. Enfin, nous envisagerons la question de l'immunité et de la vaccination que traduisent les propriétés du sérum de l'homme et du singe atteints de paralysie infantile. En dernier lieu, nous poserons le problème de la contagion, en nous basant

sur les dernières constatations, faites au cours des épidémies suédoises récentes : par MM. Kling, Pettersson et Wernstedt et MM. Kling et Levaditi.

IIe Partie. — Nous consacrerons la deuxième Partie de notre travail à résumer les recherches personnelles que nous poursuivons depuis quatre ans à l'Institut Pasteur de Paris, dans le laboratoire de M. Levaditi, qui a bien voulu nous accueillir et dont l'appui nous fut si utile.

C'est ainsi qu'en *clinique* nous avons essayé de préciser la réaction méningée au cours des poliomyélites aiguës et de voir si l'on pouvait scientifiquement rattacher à la poliomyélite de nombreux « états méningés » d'origine indéterminée pour la plupart, ayant sévi dans ces dernières années avec l'allure d'une épidémie.

Le *sang* a été l'objet d'une étude toute particulière, et à un double point de vue. Y a-t-il vraiment une réaction leucocytaire spécifique permettant de préciser un diagnostic; et surtout, le sang sert-il de véhicule au virus à un moment quelconque de la maladie? C'est ainsi, que nous avons été amené à reprendre et à étendre les expériences de Flexner faisant aux différentes phases de l'affection une inoculation de sang défibriné de singe à singe.

Le *virus* que nous avons pu isoler dans nos deux cas parisiens, nous a amené à comparer sa force aux virus étrangers, en nous demandant la cause de l'échec systématique du passage en série.

A l'aide d'un virus puissant, nous avons essayé en nous inspirant des expériences de Pasteur sur la transmission de la bactéridie charbonneuse aux poules, d'inoculer des lapins refroidis, cherchant par cette méthode si l'on ne pourrait pas

simplifier l'étude expérimentale de la poliomyélite en se servant d'autres animaux que le singe.

L'anatomie pathologique de la poliomyélite expérimentale, nous a permis de préciser les phénomènes si complexes de la neuronophagie, en isolant, dans les ganglions spinaux, les granulations oxyphiles des cellules nerveuses contenues dans le protoplasma des leucocytes.

De même, nous avons identifié de grosses cellules mononucléaires, trouvées le long des gaînes vasculaires des cornes antérieures de la moelle, avec les mêmes cellules contenues dans le liquide *céphalo-rachidien* ; la constatation de ces éléments, faite chez le malade après une ponction lombaire, est un élément précieux pour signer un diagnostic jusque-là incertain.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

MALADIE DE HEINE-MEDIN. ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Dans ces dernières années, la conception de la maladie de Heine-Medin s'est singulièrement élargie, grâce à la compréhension nouvelle que Ivar Wickman en a donnée en 1907 dans un mémoire, faisant date dans l'histoire clinique de la paralysie infantile épidémique.

Avant Wickman, on considérait la paralysie infantile comme une maladie nettement systématisée. Heine, en 1840, dans un Mémoire, paru à Stuttgart, avait donné une définition qui synthétisait les états paralytiques survenus après une phase aiguë, et que suivait une période d'atrophie, sur laquelle il insistait comme un signe pathognomonique.

Mais déjà Medin signalait en 1890, les manifestations épidémiques de cette maladie, venant ainsi confirmer l'opinion de Strümpell et de Pierre Marie sur la nature infectieuse de cette affection paralytique.

La question en était là, quand Wickman, associant les deux noms de Heine et de Medin, voulut ainsi montrer qu'il

s'agissait là d'une seule et même maladie contagieuse et épidémique, mais pouvant revêtir de nombreuses modalités cliniques.

Cette orientation nouvelle, groupait ainsi sous une même dénomination « maladie de Heine-Medin » toute une série d'états paralytiques plus ou moins prononcés, survenant d'une façon aiguë aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte avec un caractère nettement contagieux. Bientôt, Landsteiner et Popper (1) réalisant les premiers la transmission de la poliomyélite au singe, venaient consacrer définitivement par leurs expériences la définition de Wickman. Restait pourtant en suspens la question de l'agent microbien, de quelle nature était-il? Et, d'autres microbes pouvaient-ils donner la même infection? En d'autres termes, la spécificité de la maladie de Heine-Medin était mise en doute.

Sans vouloir reprendre les discussions de MM. Claude et Lhermitte, il est actuellement permis d'affirmer que, *seul, le virus poliomyélitique est capable de réaliser le syndrome Heine-Medin.*

Comme preuves à cette affirmation, nous en appellerons seulement à l'expérience de la neutralisation du virus exposée par MM. Netter et Levaditi (2), expérience d'une importance capitale qui répond définitivement à la question si plausible de M. Claude : « Je ne verrai une démonstration de la réalité d'une affection épidémique de la nature de la maladie de Heine-Medin, dans ces cas, que si cette maladie, étant reconnue provoquée par un agent pathogène spécifique, cet agent était mis en évidence dans le système ner-

(1) Landsteiner et Popper. Uebertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch*, 1909, II. Bd. n° 4, p. 377.

(2) Netter et Levaditi. *Soc. de Biol.*, 9 avril 1910 et 21 mai 1910.

veux des malades dont on nous a rapporté l'histoire. Or, cette démonstration n'ayant pas été faite jusqu'à présent, il n'est pas défendu de penser que nous avons affaire ici à des maladies infectieuses du système nerveux relevant de virus différents suivant les cas, mais ne répondant pas à un type morbide nettement déterminé ». (*Soc. méd. des Hôp.*, 3 décembre 1909).

La preuve expérimentale apportée par MM. Netter et Levaditi, démontre d'une façon évidente, l'unicité de la poliomyélite épidémique et de la paralysie infantile classique, dont Charcot et Vulpian avaient donné la description anatomique.

La clinique permettait déjà de la prévoir. M. Netter, comparant la poliomyélite épidémique avec la paralysie infantile classique, établit qu'il n'y avait en somme aucune différence essentielle entre ces deux maladies : « Il n'est pas, disait-il, jusqu'à la contagiosité qui n'apparaisse quelquefois dans la paralysie infantile en dehors de toute épidémie », et il fournissait à l'appui, des observations familiales rappelant celles de William Pasteur, de Béclère, de Guinon et Rist... et, ne trouvant rien dans la poliomyélite épidémique qui ne puisse se rencontrer dans la paralysie infantile classique, il apportait cette conclusion : « Nous sommes ainsi amené à penser qu'il s'agit de la même maladie, due au même agent pathogène, qu'il n'existe qu'entre les formes sporadique et épidémique, des différences en rapport avec la plus ou moins grande virulence, la plus ou moins grande diffusibilité de l'agent pathogène. »

Job et Froment (1), dans une étude très détaillée de la

(1) Job et Froment. La poliomyélite aiguë. *Revue de médecine*, nos 3, 5 et 6, année 1910.

Froment. La paralysie infantile. *Lyon médical*, 10 novembre 1912, no 45.

poliomyélite aiguë, soulignent les constatations de Govers, Johannessen, Zappert qui avaient remarqué que tout comme la poliomyélite épidémique, la paralysie infantile sporadique survenait de préférence en été et en automne. Ils ajoutent qu'au point de vue anatomique les lésions ne sont pas essentiellement différentes, et affirment que la forme poliomyélitique, la plus fréquente au cours des épidémies de maladie de Heine-Medin, se rapproche beaucoup des manifestations symptomatiques de la poliomyélite sporadique, se confond même souvent avec elle.

Mais bien que l'accord se soit fait sur l'unicité de la paralysie infantile, certains se demandent encore si un autre agent microbien ne pourrait pas donner les mêmes altérations médullaires ; et, comme argument, ils signalent les altérations des cornes antérieures avec phénomènes paralytiques au cours des maladies infectieuses telles : la grippe, la syphilis à la période secondaire (obs. de MM. Touchard et Meaux. Saint-Marc, de MM. Barth et Léri, etc...) et même ils font observer qu'expérimentalement des lésions de poliomyélite aiguë ont pu être réalisées par des agents différents : Roger (1891) avec des cultures vieillies du streptocoque de l'érysipèle a pu reproduire chez 16 animaux une myélite caractérisée au point de vue anatomique par une dégénérescence des cellules des cornes antérieures, au point de vue clinique par un ensemble de phénomènes comparables à l'atrophie musculaire progressive. Des résultats analogues ont été obtenus par Gilbert et Lion (1891) avec le colibacille ; Bourges (1893) avec le microbe de l'érysipèle ; Thoinot et Masselin (1894) avec le colibacille et le staphylocoque ; Widal et Bezançon (1895) avec le streptocoque. Charrin et Claude obtenaient les premiers une atrophie musculaire expérimentale en 1897 par

l'injection des filtrats de culture, faite avec des bacilles pyocyaniques.

Mais, si ces auteurs ont pu réaliser, par ces agents microbiens divers, des lésions expérimentales de poliomyélite, on est en droit de s'étonner qu'en clinique ces manifestations paralytiques ne soient pas plus fréquentes au cours de toutes les maladies infectieuses; *et personne, à notre connaissance, n'a pu produire une transmission en série de la poliomyélite avec un agent microbien autre que le virus spécifique de cette affection.*

Un grand nombre de microbes peuvent à la rigueur dans certaines conditions atteindre le système nerveux donnant des lésions de méningo-myélite diffuse; mais, nous affirmons ici qu'aucun autre virus, que celui de la maladie de Heine-Medin, ne touche les centres nerveux avec une affinité plus grande pour les cornes antérieures. L'étude expérimentale montre bien, en effet, chez les singes inoculés, la constance des lésions au niveau des cornes antérieures de la moelle, lésions que l'on peut reproduire indéfiniment par passages successifs du virus.

Nous savons, il est vrai, que la rage donne des lésions très semblables de la moelle; mais il s'agit là de virus absolument différent comme il résulte des expériences de M. Levaditi (1) tendant à comparer les deux virus : les singes qui jouissent d'une immunité marquée à l'égard du virus de la paralysie infantile, se montrent sensibles à la rage, puisqu'ils contractent cette infection aussi facilement que les témoins.

Nous voyons donc combien est précieuse la dénomination

(1) Levaditi. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1911.

de maladie de Heine-Medin qui ne permet plus de confusion, puisqu'elle se définit d'elle-même :

Maladie infectieuse générale, revêtant parfois l'allure épidémique, se localisant sur les centres nerveux et leurs enveloppes et due à un agent spécifique pouvant transmettre la maladie en série à l'animal.

CHAPITRE II

FORMES ABORTIVES ET MÉNINGÉES

Cette conception nouvelle de la maladie permet ainsi de démembrer l'ancienne paralysie infantile des classiques, et d'isoler de nombreuses formes cliniques.

La localisation sur les centres nerveux ne se traduit pas toujours dès le début. Comme le dit M. Netter, dans la phase initiale, « la symptomatologie n'indique pas toujours la souffrance de la moelle; de fait, on était en droit d'attendre les formes frustes que l'épidémiologie a d'ailleurs établies. On connaît bien aujourd'hui cette diversité des formes du début et même, que de fois n'a-t-on pas observé chez des parents de malades en pleine évolution poliomyélitique, des phénomènes généraux très intenses. Ces individus avaient une forte réaction fébrile, mais, de courte durée, sans aucun phénomène paralytique, et on a pu déceler chez eux la présence du virus.

Ces formes décrites surtout par Wickman (1) ont été notées dans toutes les épidémies récentes. MM. Netter et Levaditi ont apporté la preuve matérielle, en démontrant l'identité d'origine de ces formes abortives avec les formes types de la poliomyélite aiguë. Ils ont décelé l'existence du

(1) Wickman. Studien über Poliomyelitis acuta, 1905. *Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit*. Berlin, 1907.

pouvoir microbicide dans le sérum d'un sujet qui n'a jamais eu de paralysie, mais qui a présenté des accidents morbides au moment où son frère était atteint de paralysie infantile (1).

N'est-ce pas bien là le type de ces formes abortives? A côté de ces formes frustes, dont l'importance épidémiologique est capitale, depuis que nous savons le rôle des « porteurs de germe » dans la propagation de la maladie, il existe de nombreuses formes cliniques, où *les phénomènes paralytiques peuvent ne pas se rencontrer, ou ne se manifester que par une simple parésie de courte durée.*

Parmi ces formes, les unes évoluent comme une infection généralisée, les autres se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux très accusés, d'autres enfin revêtent l'allure d'une *méningite aiguë*.

Quand on dépouille les observations de poliomyélite aiguë soit épidémique, soit sporadique, on est sûr de trouver, par la clinique, par les examens de laboratoire, ou par les constatations histologiques (Roger, Damaschino, Heine) la trace des réactions méningées avec plus ou moins d'intensité et cela n'a rien qui puisse surprendre, car Wickman nous a enseigné la très grande fréquences des lésions pie-mériennes au cours des poliomyélites aiguës.

Netter (2) a insisté sur ce fait que la ponction lombaire, pratiquée à une période rapprochée du début, ramène un liquide albumineux, fibrineux et riche en éléments cellulaires. « Ces réactions inflammatoires peuvent, d'ailleurs, ne se traduire par aucun symptôme fonctionnel ou ne

(1) Levaditi et Netter. Action microbicide exercée sur le virus de la poliomyélite aiguë par le sérum des sujets antérieurement atteints de paralysie infantile. Ses constatations dans le sérum d'un sujet qui a présenté une forme abortive. *Soc. de Biol.*, 21 mai 1910.

(2) Netter. *Soc. méd. Hôp.*, 18 novembre 1910.

donner lieu qu'à des signes équivoques, tels que ces douleurs spontanées, si fréquentes à la phase initiale, et qui peuvent relever de causes différentes. ».

Harbitz et Scheel (1) vont même jusqu'à établir que l'inflammation méningée est primitive, étant donnée la fréquence de leurs constatations histologiques.

Mais peut-être encore plus que ne le pensait Schreiber (2), les altérations purement nerveuses, ou purement méningées, ne sont pas si exceptionnelles; et nous savons aujourd'hui que nombre de cas décrits comme formes atypiques, ou comme séquelles de la méningite cérébro-spinale ne devaient être que des manifestations de la maladie de Heine-Medin. Netter, à propos de quelques cas figurant dans la thèse de Courtellemont (1904) se déclare convaincu actuellement que plusieurs de ces observations se rapportaient plutôt à des formes méningées de la poliomyélite.

S. E. Jelliffe (New-York) (3) affirme que la forme méningitique de la poliomyélite est relativement fréquente, surtout dans certaines épidémies.

Nous savons aussi qu'un certain nombre « d'états méningés » d'origine indéterminée peuvent être rattachés à la maladie de Heine-Medin, comme nous en fournirons nous-même la démonstration expérimentale.

La forme méningitique de la poliomyélite ne peut plus actuellement être contestée. Elle avait été signalée en France déjà par Pierre Marie. « J'ai la conviction, dit-il, qu'un certain nombre de décès considérés comme dûs à la méningite,

(1) Harbitz et Scheel. *Pathol. anatom. Untersuchungen über Poliomyélite.* Christiana, 1907 (Dybwad).

(2) Schreiber. *La poliomyélite épidémique.* Th. Paris, 1911. Steinheil.

(3) S. E. Jelliffe. *The Journal of the American medical association,* nº 25, 24 juin 1911.

ne sont autre chose que des cas de paralysie infantile méconnus, et dont les lésions ont amené trop rapidement la mort pour que le tableau clinique de cette affection ait pu se développer ».

Nous ne voulons pas ici énumérer tous les auteurs qui, depuis Leyden (1874), Medin (1890) ont décrit plus spécialement l'épisode méningé au cours des paralysies infantiles, mais nous tenons à mettre en relief les noms de **Wickman**, de **Zappert** et de **Netter** qui ont décrit ces formes méningées en apportant de nombreuses observations.

La constatation de ces formes a été relevée avec une très grande fréquence au cours des épidémies de ces dernières années. En Norvège, Leegard en avait signalé en 1901 ; en Hollande, l'épidémie de 1905 est riche en faits de ce genre, comme le rapportent Scheltema et Boonaker. Müller en observe un certain nombre dans l'épidémie de Hessen-Nassau (1909). Au cours de la grande épidémie de New-York (1907), on les relève 121 fois sur 750 cas.

En France, depuis les observations de MM. Devé et Halipré de Rouen, de MM. Nobécourt et Voisin, de nombreux cas ont été rapportés. MM. Netter et Tinel évaluent en 1910 une proportion de 29 p. 100; la même année, dans l'Aube et l'Yonne, on relève 5 formes méningées sur 19 cas, et il y en a 10 sur 18 dans la Mayenne et le Maine-et-Loire. 9 sur 18 cas sont signalés dans le Cher en 1912, et tout récemment, Emerit communique à M. Netter une petite épidémie à Saint-Jean d'Angely.

On voit donc, par cette rapide revue, que les formes méningées, si fréquemment décrites à l'étranger sont loin d'être rares en France.

Comment donc se présentent les faits ?

L'observation de Zappert est à ce point très suggestive : deux sœurs sont atteintes à quelques jours d'intervalle. La première présente des phénomènes méningés suivis de paraplégie. La seconde, prise peu après, ne présente uniquement que des symptômes méningés, et guérit sans aucune trace de paralysie.

L'on pourrait à l'infini multiplier ces observations; mais pour faciliter leur description, nous nous permettrons de scinder les formes méningitiques de la poliomyélite en deux groupes :

Formes méningées associées à des troubles paralytiques.

Formes méningées sans troubles paralytiques.

I. — Formes méningées associées à des troubles paralytiques.

Cette forme ne présente un intérêt clinique, que si l'on envisage les cas où la réaction méningée du début est très violente, et où la phase paralytique succède et passe au deuxième plan.

Nous savons qu'il n'y a aucun rapport entre l'intensité des phénomènes méningés et la gravité des troubles médullaires. Petren et Ehrenberg (1), dans leur étude si complète des poliomyélites, nous l'ont affirmé. C'est ainsi que, si nous comparons les observations des deux malades de MM. Triboulet, Harvier et Vaudescal (2), nous voyons chez le premier malade une phase méningée transitoire peu marquée, avec une para-

(1) Petren et Ehrenberg. Études cliniques sur la poliomyélite aiguë. *Nouvelle Iconographie de la Salpétrière*, 1909, n° 5.

(2) Triboulet, Harvier et Vaudescal. *Soc méd. Hôp.*, 4 novembre 1910.

lysie grave et durable, tandis que chez le deuxième, la paralysie est bénigne et temporaire, mais les symptômes méningées sont très marqués et persistants.

Ce fait établi, cette forme associée répond à la majorité des cas, et dans les Traités de paralysie infantile il n'est pas un auteur qui ne fasse, au moins, allusion à ces réactions méningées du début.

Plus rarement, les paralysies ont été signalées comme précédant l'irritation des méninges.

On cite à ce propos, l'observation de Muller d'une enfant de deux ans, chez laquelle la raideur de la colonne vertébrale et le signe de Kernig n'apparurent qu'après une parésie manifeste de la jambe gauche, parésie qui était du reste déjà en régression. Plus récemment, à l'occasion d'une épidémie de poliomyélite avec symptômes méningés, relatée par MM. Léon Bernard et Maury (1), on relève le cas d'un enfant qui, après une paraplégie et une paralysie du bras droit, présenta de la raideur de la nuque. M. Netter en a cité d'autres exemples.

Mais ces cas ne sauraient nous retenir plus longuement, car ici un diagnostic précoce est signé sans aucune difficulté.

Comment se traduit en clinique cette réaction méningée?

Wickman la décrit ainsi : *début violent avec température élevée persistant plusieurs jours, vomissements, céphalée intense, douleurs du dos et des membres, raideur de la nuque et du tronc, signe de Kernig.*

A ces symptômes, dit Netter, se joignent assez souvent *des convulsions, des tremblements, des troubles vaso-moteurs*

(1) Léon Bernard et Maury. *Soc. Méd. Hôp.*, 2 décembre 1910.

(*raie méningitique*), voire même *l'irrégularité du pouls et de la respiration, du strabisme, de la photophobie, de la rétention d'urine.*

Nous ferons remarquer, que ni Wickman, ni Netter ne font intervenir comme symptôme méningé l'élément douleur, dont l'existence est si fréquente au début de la maladie. Or, *ces phénomènes douloureux*, nettement systématisés aux territoires qu'atteindra la paralysie, ne feraient, d'après Netter et Tinel, que traduire la phase d'irritation qui précède la destruction des centres nerveux. Nous nous permettrons d'insister sur ces douleurs, qui pourraient avoir une certaine valeur diagnostique. Ce sont presque de véritables rachialgies dont l'intensité rappelle parfois la rachialgie variolique. Tapret, à propos d'un cas observé à Lariboisière, insistait sur ce fait; il affirmait ses craintes d'une évolution poliomyélitique quand il se trouvait en présence d'un enfant pris brusquement d'une fièvre élevée, avec angine, rachialgie et qu'accompagnait une hypéresthésie généralisée; devant un tel cas, il réserverait toujours son pronostic jusqu'à ce qu'une sédation des phénomènes généraux permette de faire marcher le malade.

La Fetra et Schwarz (1), dans une statistique, ont relevé les symptômes constatés pendant la période d'incubation et les signes notés au début, dans quelques centaines de cas. Ils prétendent que dans les 2 semaines précédant le début, les phénomènes le plus souvent enregistrés sont : *diarrhée ou constipation, coryza, mal de gorge, bronchite;* les signes prodromiques les plus fréquents ont été : *diarrhée,*

(1) E. la Fetra et H. Schwarz. Report of the collective investigation commitee on the New-York épidemie 1907. *Nervous and mental Disease monograph.* Séries nº 6, New-York, 1910.

fièvre, agitation, irritabilité. Les signes nerveux du début ont consisté en *céphalée, agitation, délire, apathie, rigidité du tronc.* Dans un grand nombre de cas, ils ont observé de la *douleur des membres*, et *des éruptions cutanées* se seraient produites un certain nombre de fois.

L'*altération pathologique de la muqueuse pharyngée* a été donnée par Neustaedter (1) comme un signe précoce pathognomonique. Il déclare que des symptômes naso-pharyngés ont invariablement marqué le début de 52 cas observés en 2 ans. « Nous entendons fréquemment dire, que le malade a commencé à éternuer, ou à essayer d'éternuer, et la mère ou une voisine bien intentionnée a vu sûrement là un début de rougeole ». Pour Neustaedter, la période prodromique de la poliomyélite peut se résumer ainsi : début brusque avec fièvre, céphalée, amaigrissement, extrémités douloureuses par mouvements passifs et à la pression de la colonne vertébrale, parfois troubles gastro-intestinaux, symptômes naso-pharingés, et cytologie du liquide céphalo-rachidien.

A ce stade de début, les réflexes peuvent être exagérés; mais cette exagération n'est que temporaire comme le fait remarquer Schreiber, car bientôt *les réflexes diminuent d'intensité* et même parfois, l'abolition totale est très rapidement constatée (réflexe rotulien en première date).

Insistons aussi sur la *conservation de l'intelligence.* On observe parfois aussi du délire ou de la somnolence.

Un symptôme pré-paralytique aurait quelque valeur pour J. A. Colliver (2). Il consiste en une sorte *de tressaillement, de tremblement ou de convulsion de certains groupes muscu-*

(1) Neustaedter. *New-York medical Journal*, 14 septembre 1912.
(2) J.-A. Colliver. *Journ. of the American medical Association*, n° 11, 15 mars 1913.

laires durant de quelques secondes à moins d'une minute. L'amplitude de la vibration dépasse celle d'un tremblement; elle est moins constante et moins longue que celle d'une convulsion, elle est plus régulière qu'un simple spasme. Ce signe est ordinairement localisé à un ou plusieurs membres, la face ou la mâchoire, mais il peut être généralisé; on entend quelquefois au moment de ce tremblement un cri particulier analogue au cri méningitique. Colliver a observé que le tremblement des lèvres et de la langue ou de la mâchoire précède les cas où le bulbe est atteint.

Ce symptôme peut facilement passer inaperçu au commencement, car il ne dure d'abord qu'une seconde, et ne se reproduit qu'au bout d'une heure environ. Plus tard, la durée du phénomène s'allonge jusqu'à quelques secondes, et son retour se fait à de plus courts intervalles.

L'auteur a constaté ce signe 16 fois sur une centaine de cas, au cours de la récente épidémie de Los Angeles.

Ces secousses musculaires ne sont pas propres à l'infection poliomyélitique humaine.

Dans la période pré-paralytique, Flexner et Lewis les ont signalées dans la poliomyélite expérimentale. Ils ont montré, dans leur Mémoire de 1910, basé sur l'observation de 81 animaux inoculés, que 6 à 48 heures avant l'apparition de la paralysie, les singes inoculés deviennent nerveux, irritables et présentent un tremblement des muscles de la face et des membres. Landsteiner et Levaditi insistent également sur ce tremblement plus ou moins généralisé, précédant de peu l'éclosion des phénomènes paralytiques, et qui traduirait les premières altérations, histologiquement décelables, des cellules nerveuses.

Si nous avons cru devoir nous arrêter sur ces manifesta-

tions d'excitation musculaire, c'est que MM. Netter et Ribadeau-Dumas (1) viennent de les signaler chez quelques malades, comme pouvant dominer et peut-être même remplacer les phénomènes paralytiques. Ils décrivent ainsi « une paralysie infantile choréique », avec quelques exemples des plus suggestifs. L'un deux se rapporte à un nourrisson de 6 mois qui présente une agitation des muscles de la face, des yeux (nystagmus), de la langue, du diaphragme, donnant l'impression d'une chorée intense; mais cette chorée coïncide avec une paralysie des muscles de la nuque, du membre supérieur droit et du bras gauche.

« On est en droit, concluent MM. Netter et Ribadeau-Dumas, de penser que les troubles choréiformes pourront, dans certains cas, prédominer et même exister seuls. Il y aurait, dans ce cas, une *paralysie infantile choréique*, de même que dans la chorée, il existe des cas auxquels on a donné le nom de chorée paralytique. »

Dans ces formes méningées, la période pré-paralytique paraît être sensiblement plus longue que dans les formes fébriles ordinaires. Elle dure fréquemment de 6 à 7 jours et même davantage, comme le fait remarquer Mme Tinel-Giry (2) dans sa thèse.

Nous-même avons également noté, en relisant un grand nombre d'observations, que ces phénomènes méningés étaient tenaces, et que notamment la raideur de la nuque, le signe de Kernig se retrouvaient encore, alors que se faisait la phase de réparation musculaire.

Nous avons vu que l'examen du *liquide céphalo-rachidien*

(1) Netter et Ribadeau-Dumas. Les manifestations choréiformes dans la poliomyélite (paralysie infantile choréique). *Archives de médecine des enfants*, t. XVI, nº 12, décembre 1913.

(2) Mme Tinel-Giry. La poliomyélite épidémique. Thèse Paris, 1911.

décelait une forte proportion d'albumine et de fibrine ainsi que de nombreux éléments cellulaires (Guinon). Dans les premières heures, il est fréquent de rencontrer de la polynucléose qui cède bientôt et presque toujours à *une lymphocytose* dont la présence est d'une grande valeur diagnostique.

Ce phénomène cytologique est pour William P. Lucas (1) un symptôme de la période d'incubation et de la période toute de début; il disparaîtrait pour cet auteur quand les paralysies sont établies.

On ne peut ériger cette réaction cytologique si constante en une loi infaillible, car nous connaissons des poliomyélites avec lymphocytose sans signes cliniques méningés appréciables, et réciproquement, absence de lymphocytose avec signes méningés très accusés. Ajoutons enfin que ce liquide est toujours stérile et qu'on n'y trouve aucune forme microbienne.

Le *pronostic de ces formes est bénin*; presque toujours ces cas, dans lesquels les méninges ont réagi violemment au début, sont moins sévères que la plupart des autres formes poliomyélitiques.

Ce n'est donc qu'après plusieurs jours de cet épisode méningé qu'apparaissent dans ces formes, les paralysies « qui peuvent être, selon Netter, transitoires et peu marquées, qui plus souvent sont définitives, et plus ou moins promptement accompagnées d'atrophie musculaire et de déformations. »

On comprend aisément, combien dans pareils cas, le diagnostic précis est délicat à poser dans les premiers jours, avant l'apparition de tout phénomène paralytique. Et, si

(1) William-P. Lucas. *Monthly Bulletin of the Massachuseths State Bord of Health* (Reprint), juin 1910.

quelques-uns ont pu le faire, c'est qu'ils ont pour la plupart observé ces formes au cours d'épidémies de poliomyélite; l'arrivée des troubles moteurs leur apportait la démonstration de ce qu'ils avaient avancé.

La soudaineté du début, l'élévation rapide de la température, les vomissements et les diverses contractures, pouvant simuler la tétanie (cas inédit de Tapret), font penser presque toujours à une méningite cérébro-spinale. « Mais, une fois passés, ces moments de vraie tempête méningo-encéphalo-médullaire, selon l'expression pittoresque de J. Aguilar Jordan (1), non seulement le tableau esquissé s'atténue, mais disparaît aussi, d'ordinaire avec rapidité; et le clinicien est surpris de voir apparaître un état parétique ou paralytique atteignant des zones musculaires plus ou moins étendues. »

Nous ne pouvons ici donner le résumé de toutes les observations publiées de paralysie infantile à début méningé. Elles sont à peu de chose près, toutes calquées sur le même type. Nous rappellerons seulement les nombreuses observations de MM. Netter (2), Walder (3), Hutinel, Nobécourt et Voisin (4), Guinon et Simon (5), Triboulet (6), Comby, Schreiber (7), Jules Renault (8), Bérard (9), d'Espine et Mallet (10), etc.

(1) J. Aguilar Jordan (de Valence). *La Policlinica*, juin 1913.

(2) Netter. Paralysie infantile à début méningitique; forme méningitique de la maladie de Heine-Médin. *Soc. méd. des hôp.*, 18 novembre 1910.

Netter et Tinel. Des modes de début de la poliomyélite aiguë, et en particulier de ses formes méningitiques. *Assoc. franç. de pédiatrie*, Congrès 1910.

(3) Walder. *Correspondenzblatt für Schweizer-Aerzte*, 1906.

(4) Nobécourt et Voisin. *Soc. méd. des hôp.*, 19 novembre 1909.

(5) Guinon et Simon. *Soc. méd. des hôp.*, 26 novembre 1909.

(6) Triboulet. *Soc. méd. des hôp.*, 4 novembre 1910.

(7) Schreiber. Méningo-myélites aiguës épidémiques infantiles. *Soc. méd. des hôp.*, 11 novembre 1910.

(8) Jules Renault. *Soc. méd. des hôp.*, 25 novembre 1910.

(9) Bérard. Un cas de paralysie infantile à début méningé. Guérison complète de la paralysie. *La Loire médicale*, 15 novembre 1913, nº 11.

(10) D'Espine et Mallet. Un cas de maladie de Heine-Medin à forme méningée terminé par la guérison. *Revue médicale de la Suisse Romande*, 20 mai 1914, nº 5.

A titre d'exemple, nous citerons un cas de M. Nobécourt (1) qui est très démonstratif.

Il s'agit d'une fillette de 4 ans qui, au cours d'une promenade, se sent fatiguée et se plaint de douleurs dans les membres inférieurs. Son médecin constate de la fièvre, des douleurs et de l'hyperesthésie des membres, de l'hydrarthrose des genoux, de la raideur et de la douleur du cou : « Je la trouve, dit Nobécourt, quelques jours après dans le même état, malgré un traitement à l'aspirine. Les phénomènes font penser à la possibilité d'une méningite. La ponction lombaire donne un liquide clair, très riche en lymphocytes. L'enfant entre à la clinique des Enfants Malades, et, quelques jours après, l'hyperesthésie ayant diminué, on constate l'existense d'une paralysie du membre inférieur droit, qui s'est améliorée progressivement dans la suite ».

MM. Collin et Gauchery (2) publiaient une observation du service du docteur Lesage où un jeune homme de 14 ans était entré à l'hôpital Hérold avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale : début brusque depuis 2 jours avec céphalée, vomissements et constipation. A l'examen, les auteurs constatent une raideur de la nuque très accentuée et du Kernig empêchant le malade de s'asseoir. Il présente de la rétention d'urine qui oblige à le sonder tous les jours ; il a toute sa connaissance, répond bien aux questions qu'on lui pose, et peut lire dans son lit. En cinq jours, la température descend de 39° à la normale, le pouls bat à 88 bien frappé et régulier. La ponction lombaire, faite le soir même, laisse écouler en jet un liquide limpide hypertendu.

(1) Nobécourt. A propos de la discussion, *Soc méd. des hôp.*, 29 nov. 1912, p. 606.

(2) Collin et Gauchery. Paralysie infantile à début méningé. *Paris Medical*, nº 33, 19 juillet 1913.

L'examen histologique montre une très forte lymphocytose avec en plus quelques grands mononucléaires, et de rares polynucléaires. Des recherches directes du méningocoque et du bacille de Koch sont négatives. Le lendemain, le malade est un peu soulagé, mais le Kernig persiste. De plus, bien qu'il n'y ait pas de paralysie véritable des membres inférieurs, le malade se plaint de faiblesse des jambes, qu'il soulève avec peine au-dessus du plan du lit. Les réflexes tendineux sont très faibles... Dix jours après l'entrée, tous les symptômes méningés ont disparu, mais les troubles moteurs des membres inférieurs s'accentuent; il y a une atrophie musculaire considérable, surtout au niveau du quadriceps; une nouvelle ponction lombaire montre un liquide absolument normal. Cinq semaines après environ, les mouvements commencent à revenir: le malade marche très difficilement, mais il commence à se tenir sur ses jambes et à faire quelques pas. Sept mois après le début des accidents, le malade a été revu; la marche est possible, mais difficile, et l'on constate une scoliose dorso-lombaire.

II. — **Formes méningées sans troubles paralytiques.**

Les formes méningées non suivies de paralysie sont particulièrement intéressantes; et, nous nous permettons d'insister sur cette physionomie spéciale de la maladie de Heine-Medin, d'autant plus qu'ici le diagnostic positif est particulièrement délicat à poser.

Ces formes, que l'on peut qualifier « d'abortives », ont été longtemps niées, car jusqu'à ces dernières années, on considérait l'intégrité des méninges, comme un caractère essen-

tiel de la maladie poliomyélitique. C'est en constatant la fréquence de la lymphocytose rachidienne dans cette affection, que l'on a pu rattacher à la maladie de Heine-Medin les réactions méningées. Dans ces formes, comme l'avait déjà vu Medin, il n'y a pas de paralysie même rudimentaire. Le tableau clinique reste exclusivement celui d'une méningite, dont la guérison est presque toujours la règle.

Les Etats-Unis, l'Angleterre, la Suède, la Norvège, l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, l'Australie, ont été le foyer de cette épidémie de méningite bénigne. Mais la coïncidence presque constante de poliomyélites typiques dans les mêmes régions permettaient un rapprochement facile.

Récemment encore, pendant l'épidémie de paralysie infantile (été 1912) qui, à Buffalo atteignit 310 individus, Sharp (1) a noté 29 cas soit avortés, soit observés durant la phase pré-paralytique et avoue la difficulté du diagnostic en dehors des périodes épidémiques.

En France, ce n'est qu'en 1910 qu'apparut un nombre insolite d'états méningés non déterminés.

Laubry et Parvu (2) avec trois observations, Rist et Rolland (3) avec 5 cas de méningites aiguës, fébriles, à lymphocytes, terminés par la guérison, furent les premiers à donner l'éveil de cette apparition de méningites sans étiquette pathologique. La guérison absolue, sans séquelles, de ces formes qui semblaient au premier abord comporter un pronostic des plus graves, ne fut pas sans impressionner les observateurs, qui reconnaissaient tous la manifestation d'une maladie

(1) E. A. Sharp. *Journal of nervous and mental disease*; mai 1913.

(2) Laubry et Parvu. Syndromes méningés avec lymphocytose rachidienne d'origine indéterminée. *Soc. méd. des hop.*, 21 octobre 1910.

(3) Rist et Rolland. Méningites bénignes d'allure épidémique. *Soc. méd. des hôp.*, 21 octobre 1910.

infectieuse bénigne, ayant sévi sous forme épidémique.

« Ce qui fait en grande partie l'intérêt de ces cas, disait M. Widal, c'est que l'état méningé semble apparaître pour son propre compte, d'une façon spontanée, sans avoir été précédé d'une affection cataloguée » ; et il proposa en attendant que l'on en puisse préciser l'étiologie, l'expression « d'états méningés ».

M. Netter montra la coïncidence de cette épidémie de méningites avec celle de poliomyélites aiguës. Et, renversant les notions admises jusqu'alors en France, il déclara que la maladie de Heine-Medin pouvait comporter des formes frustes, abortives, sans aucun trouble paralytique, et sans atrophie.

Il est probable, disait-il déjà quelques mois auparavant, que certaines poliomyélites peuvent se réduire à la réaction méningée du début, sans passer au second stade de paralysie. Il en résulterait ainsi de réelles poliomyélites ébauchées sans paralysie, ne se révélant que par les symptômes habituels d'une véritable méningite séreuse, et dont le diagnostic serait à peu près impossible sans la notion épidémique et sans les recherches expérimentales.

Cette nouvelle manière d'envisager la question suscita un intérêt général, et presque aussitôt de nombreuses observations contribuèrent à préciser ces états méningés.

MM. Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg (1) rapportent 6 cas de ces méningites avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien. Quelques jours plus tard, MM. Triboulet, Harvier et Vaudescal (2) venaient ratifier l'hypothèse de M. Netter, en présentant le trait d'union de ces formes

(1) Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg. *Soc. méd. des hôp.*, 28 octobre 1910.
(2) Triboulet, Harvier et Vaudescal. *Soc. méd. des hôp.*, 4 novembre 1910.

méningées pures avec la paralysie infantile, par une triple observation où, toutes les « transitions » se retrouvaient, et, fait particulièrement intéressant, ces trois malades étaient dans le même service hospitalier où MM. Rist et Rolland avaient étudié leurs cas.

Daireaux et Jean Baur (de Bourges) ont publié l'observation d'un malade qui avait présenté les syndromes cliniques d'une méningite aiguë avec lymphocytose rachidienne abondante, et qui a guéri en quelques jours. Un cas de poliomyélite épidémique existant à la même époque dans la même ville, incite les auteurs à voir une relation étiologique et épidémiologique (1).

Morichau-Beauchant, Guyonnet et Corbin (2) ont apporté 2 cas de poliomyélite aiguë chez deux enfants d'une même famille, simple état méningé chez l'un, paralysie typique chez l'autre malade.

Si l'on essaie de classer toutes les observations recueillies à cette époque, on s'aperçoit que, si dans la plupart des cas, on ne trouve uniquement qu'un retentissement sur les méninges, il en existe d'autres où l'on signale à côté de la réaction méningée une autre localisation de l'agent infectieux, se traduisant le plus souvent par de l'ictère.

Ces formes méningées sans paralysie peuvent donc, à notre avis, être divisées en deux groupes :

Les formes méningées pures.

Les formes méningées associées à d'autres troubles morbides et principalement à l'ictère.

(1) Daireaux et Jean Baur. *Soc. méd. des hôp.*, 25 novembre 1910.
(2) Morichau-Beauchant, Guyonney et Corbin. *Soc. méd. des hôp.*, 28 février 1913.

1° **Formes méningées pures.** — Ces véritables « états méningés », selon l'expression de Widal, ont été observés avec plus de fréquence ces dernières années.

Cliniquement, rien ne rappelle une affection connue. Ces formes méningées pures sont peut-être plus fréquentes chez les adolescents que chez les enfants; les adultes auraient plus souvent des formes abortives, la collaboration du système nerveux central étant chez eux plus insignifiante (Wickman). Les symptômes que l'on relève sont tous de même ordre.

Le début seul offre parfois un caractère un peu particulier : nous voulons faire allusion *aux formes comateuses* signalées ces dernières années.

A ce propos, nous rappellerons les observations de MM. Guillain et Baumgartner (1), de MM. Barié et Colombe (2) où les malades ont été amenés à l'hôpital dans un état comateux absolu, incapables de répondre aux moindres questions, et présentant les signes nets d'une méningite aiguë qui entraînèrent le diagnostic de syndrome méningé avec coma, sans toutefois pouvoir en préciser la nature.

Nous sommes obligé de reconnaître que les auteurs ne font nullement allusion à la maladie de Heine-Medin; mais ils avouent aussi l'impossibilité où ils se trouvent d'étiqueter leurs observations. Si nous avons cru devoir les rattacher aux formes méningées de la poliomyélite, nous nous couvrons de l'autorité de M. Netter, de M. Comby, qui admettent la parenté étiologique de ces états méningés avec la

(1) Guillain et Baumgartner. Etat méningé à début comateux. *Soc. méd. des hôp.*, 22 novembre 1912.

(2) Barie et Colombe. A propos de la discussion. *Soc. méd. des hop.*, 22 novembre 1912, p. 594.

poliomyélite épidémique. M. Hutinel, dans ses Leçons sur les réactions méningées au cours des poliomyélites, n'insiste pas sur ces faits.

Ce début dramatique mis à part, nous ne voyons cliniquement aucune différence à signaler entre ces formes méningées pures, et celles qui sont suivies de paralysies. Voici quelques observations types :

Cas de Zappert. — Nous ne ferons que rappeler le cas de Zappert déjà cité; des deux sœurs prises presque simultanément l'une présenta des phénomènes méningés suivis de paralysie; l'autre ne présenta que des symptômes méningés purs.

Nous nous croyons autorisé à citer comme appartenant à la maladie de Heine-Medin les observations auxquelles nous faisions allusion en rappelant l'épidémie française de 1910; bien que l'hypothèse si justifiée de M. Netter (1) n'ait pas été confirmée expérimentalement pour tous les cas.

Telles sont les observations déjà citées de Laubry et Parvu; Rist et Rolland; Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg; de Triboulet; de Daireaux et Jean Baur; de Caussade et Logre (2); qui présentent 3 observations d'états méningés avec hypertension marquée du liquide céphalo-rachidien — guérison par la ponction lombaire —; de Comby (3); etc.

Richard Stein (New-York) (4) signale une poliomyélite de forme méningitique chez un enfant de 6 ans; pas de séquelles paralytiques; son diagnostic est basé sur la notion d'épidémicité.

(1) Netter. Relation entre certaines méningites curables et la poliomyélite. *Soc. méd. des hôp.*, 6 décembre 1912.

(2) Caussade et Logre. *Soc. méd. des hôp.*, 19 janvier 1912.

(3) Comby. Etats méningés curables chez les enfants. *Soc. méd. des hôp.*, 29 novembre 1912.

(4) Richard Stein. *Medical Record*, nº 2123, p. 129, 15 juillet 1911.

Nous ajouterons les cas 1 et 2 publiés par M. Hutinel (1).

Cas I. — Il s'agit d'un nourrisson pris brusquement de fièvre et de vomissements avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski. La ponction lombaire donne une lymphocytose abondante, albumine en forte proportion et petits flocons fibrineux. Douze jours après, l'enfant était emmené guéri.

Cas II. — Un enfant de 22 mois est pris brusquement de fièvre et de vomissements; il se plaint continuellement et semble souffrir, il n'est pas constipé. La raideur de la nuque, les signes de Kernig, de Brudzinski, de Guillain manifestes font penser à un syndrome méningé. Le liquide retiré par ponction lombaire contient une forte proportion d'albumine et beaucoup de lymphocytes.

Joltrain et Rouffiac (2) donnent la description d'un état méningé des plus nets qu'ils ont suivi. La lymphocytose rachidienne avec un assez grand nombre de gros mononucléaires; l'abolition complète des réflexes rotuliens et achilléens qu'accompagnait une simple faiblesse des membres inférieurs pendant une dizaine de jours; la réapparition progressive des réflexes tendineux leur parurent suffisants pour adopter l'hypothèse d'une poliomyélite antérieure aiguë à syndrome méningé.

M. Netter a personnellement rapporté un grand nombre de ces faits observés dans Paris et la banlieue, dans l'Aube, l'Yonne, la Loire, les Basses-Pyrénées, les Landes, la Mayenne, le Maine-et-Loire et le Cher... et tout récemment (3) encore il publiait de nouvelles observations. Entre autres,

(1) Hutinel. Méningites aiguës bénignes, épidémiques. *Paris Médical*, 28 décembre 1912.

(2) Joltrain et Rouffiac. *Soc. méd. des hôp.*, 7 novembre 1913.

(3) Netter. *Soc. méd. des hôp.*, 14 novembre 1913.

un cas des environs de Paris (Alfortville, — Dr Longuet) 7 petits malades sont atteints, dans cette localité, de juin à octobre. Dans une même maison, un enfant de 4 ans a présenté une poliomyélite manifeste avec paralysie de la jambe gauche et du facial droit; un autre enfant de 11 ans et demi a présenté une méningite aiguë avec raideur marquée et signe de Kernig sans aucune paralysie. La ponction lombaire dans ces deux cas avait donné issue à un liquide clair.

La poliomyélite avait débuté le 14 juillet (enfant habitant le 2e étage); la méningite, le 17 octobre (enfant du concierge habitant le rez-de-chaussée).

Parmi les 8 cas publiés avec son élève Emerit (de Saint-Jean-d'Angély), nous relevons les observations de 4 malades (cas III, IV, V et VIII) qui ont eu des accidents méningitiques purs sans complications.

Le pronostic de ces formes méningées pures est bénin; presque tous les malades dont nous venons de citer les observations ont guéri. Cependant, il est des formes mortelles; mais cette évolution est tellement rare qu'il n'y a lieu que de les signaler : Oppenheim et Zappert en donnent des exemples que rapporte M. Hutinel (1). M. Netter en a également signalé quelques-unes (Obs. 4 de MM. Netter et Emerit).

2° Formes méningées associées à de l'ictère. — A côté de ces formes méningées pures, il convient aujourd'hui de grouper les cas où l'ictère s'est trouvé associé au syndrome méningé.

Déjà une épidémie d'ictère coïncidant avec une épidémie de poliomyélite avait été signalée par Leegaard (2). Tapret

(1) Hutinel. Réactions méningées au cours des poliomyélites. *Paris médical* 25 janvier 1913.

(2) Leegaard. *Norsk. Magz. f. Laegevidensk*, p. 475.

avait suivi avec Strauss un cas où un ictère infectieux bénin avait accompagné une affection aiguë se rapprochant du type de la maladie de Landry, terminé du reste par la guérison.

Laubry et Foix (1) communiquaient chez un de leurs malades un syndrome méningé des plus sévères, accompagné d'ictère.

Nous insisterons quelque peu sur l'observation de MM. Guillain et Ch. Richet fils (2), qui a été pour nous le point de départ de recherches expérimentales (3) : nous les exposerons plus loin en détail. Ces auteurs signalaient 4 cas dont l'unité symptomatique leur semblait mériter d'être isolée. Il s'agissait d'une affection qu'ils décrivaient sous le nom de « maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé ». *Or, nous avons démontré nous-même, que, pour trois de ces malades, il s'agissait d'une forme méningée de la maladie de Heine-Medin.*

Nous rappellerons l'observation 3 de MM. Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg, où il s'agit d'un malade de 30 ans présentant un état infectieux avec syndrome méningé et ictère. Enfin, plus tard, MM. Noël-Fiessinger et Sourdel (4), M. Sourdel (5), M. de Massary (6), MM. Clarac et Bricout 7) ajoutaient toute une série d'observations que M. Guillain a résumées dans un récent travail (8) ainsi que M. Hutinel (9).

Dans d'autres observations, il n'est pas rare de constater

(1) Laubry et Foix. *Soc. méd. des hôp.*, 21 octobre 1910.
(2) Guillain et Ch. Richet fils. *Soc. méd. des hôp.*, 28 octobre 1910.
(3) Pignot. *Soc. méd. des hôp.*, 7 novembre 1913.
(4) Noel Fiessinger et Sourdel. *Soc. méd. des hôp.*, 22 mars 1912.
(5) Sourdel. *Soc. méd. des hop.*, 31 mai 1912.
(6) De Massary. *Soc. méd. des hop.*, 22 mars 1912 (discussion).
(7) Clarac et Bricout. *Soc. méd. des hop.*, 26 juillet 1912.
(8) Guillain. *Paris médical*, 1er juin 1912.
(9) Hutinel. *Paris médical*, 25 janvier 1913.

la présence de subictère (Obs. 2 de MM. Laubry et Parvu (1), (obs. inédites de M. Netter).

Parfois l'ictère marque le début de l'affection (cas de M. de Massary); plus souvent, les premiers symptômes se résument en céphalée, rachialgie, courbatures, vomissements, hoquet, fièvre s'élevant rapidement, tous ces phénomènes se manifestent brutalement. Mais, le lendemain ou les jours suivants, les signes méningés se précisent : raideur de la nuque, signe de Kernig, raie vaso-motrice, nystagmus; avec presque toujours diminution ou abolition des réflexes rotuliens.

L'ictère se présente en général comme un ictère infectieux bénin. Mais, aux signes méningés et hépatiques, s'ajoutent d'autres phénomènes, indices d'une maladie infectieuse générale.

« La fièvre est constante, toutes les courbes thermiques publiées se ressemblent, dit M. Guillain, avec une ascension rapide à 39°-40°, et une défervescence progressive vers la température normale en 6 à 8 jours. L'herpès est noté dans plusieurs observations. L'examen hématologique a montré le plus souvent une leucocytose légère à polynucléaires neutrophiles : 20.000, 30.000 leucocytes (80 à 90 p. 100 de polynucléaires.)

« Les hématies granuleuses font défaut, la résistance globulaire est normale; on ne décèle dans le sang ni autohémolysine, ni hétérohémolysine. L'albuminurie a été notée chez nos malades, constante, mais transitoire; il existait un léger disque d'albumine dans le cas de MM. Fiessinger et Sourdel » (Guillain).

Le pronostic de ces formes associées doit être plus réservé

(1) Laubry et Parvu. *Soc. méd. des hop.*, 21 octobre 1910.

que celui des formes méningées pures, bien que la guérison soit en général la règle (presque tous les malades dont nous avons rappelé l'observation ont guéri sans aucune complication viscérale ou nerveuse). Mais, néanmoins, quelques alertes ont pu, à un moment donné de l'évolution, inspirer des craintes : embryocardie avec tendance au collapsus, rechute, gravité des symptômes hépatiques.

Il est impossible devant tous ces signes de méconnaître l'existence d'une septicémie et, selon la remarque de M. Guillain, on ne peut nier que cette septicémie « peut léser le cœur, les reins, les capsules surrénales; mais elle détermine une élection des troubles du foie et des méninges, troubles en apparence graves, mais qui, dans les observations jusqu'ici connues, se sont toujours terminés par la guérison. »

Si l'ictère a pu, dans certains cas, dominer la symptomatologie, il peut se faire, que chez d'autres malades, divers troubles morbides viscéraux se manifestent avec autant de violence.

Nous connaissons personnellement des faits où *de l'hématurie, de l'albuminurie en grande quantité*, qu'accompagnaient des troubles digestifs, de la rachialgie et de la fièvre, se sont rencontrées, d'une façon brusque, transitoire, chez des sujets soignant des poliomyélitiques.

Nous pensons donc que dans le cours de la réaction méningée prépolio-myélitique, et dans ces « formes abortives » les individus peuvent, selon leur susceptibilité propre, présenter diverses manifestations morbides, très accusées, pouvant même passer au premier plan dans la symptomatologie.

Diagnostic des formes méningées pures.

Le diagnostic des formes méningées de la poliomyélite est un des plus difficiles à poser quand il s'agit de cas sporadiques.

On conçoit aisément qu'en temps d'épidémies poliomyélitiques, on songe plus spécialement à une manifestation de la maladie de Heine-Medin, et pourtant de nombreuses erreurs ont été commises. La vérification expérimentale par la neutralisation du virus a permis déjà de rattacher à la poliomyélite un certain nombre de cas qui en avaient été soustraits.

En présence d'un malade qui, brusquement, présente des symptômes d'irritation méningée, en dehors de tout foyer épidémique, comment peut-on s'orienter vers le diagnostic de maladie de Heine-Medin, et quelles affections peut-on éliminer?

En principe, deux ordres d'idées viennent à l'esprit :

Ou bien, il s'agit d'états méningés masquant une affection connue, qui va bientôt évoluer avec ses signes caractéristiques.

Ou bien aucune autre affection ne se manifestera, et l'on restera en présence des seuls symptômes méningés.

Dans le premier cas, le diagnostic ne sera en général pas longtemps incertain.

Nous rappellerons la fréquence des *réactions méningées au cours des fièvres typhoïde et paratyphoïde.* (Netter et Dabout, (1) Gaillard et Baufle (2), Trémolières et Tou-

(1) Dabout. Thèse de Paris, 1901.
(2) Gaillard et Baufle. *Soc. méd. des hop.*, 28 octobre 1910.

raine (1). P. Lereboullet (2), Sacquepée (3), Boidin (4), etc.); au cours d'une *syphilis secondaire* (Boidin et Weill) (5), Achard et Desbouis (6), Jolivet (7), Sezary (8), Michel et Pignot (obs. inédite, sep. 1913), Marcel Bloch (9), etc... Ces réactions syphilitiques secondaires ne donnent souvent que peu de signes cliniques et ne se traduisent parfois que par une élévation de la température, une céphalée intense et une lymphocytose plus ou moins abondante. MM. Jeanselme et Chevallier (10) leur ont consacré une étude très complète.

Les *oreillons* donnent souvent une réaction méningée d'allure grave, se traduisant par tous les signes habituels. avec lymphocytose. Le fait est aussi avéré pour le zona. (A. Monod, Chauffard et Boidin, Achard, Leeper, Laubry).

Nous ne saurions passer sous silence *les méningites à pneumocoques, à pneumobacilles de Friedländer* (Guinon et Simon, Hutinel et Voisin, Chalier et Dufourt, Siredey Lemaire et Mlle de Jong, en ont relevé quelques cas exceptionnels).

(1) Trémolières et Touraine. *Soc. méd. des hop.*, 16 décembre 1910.

(2) P. Lereboullet. *Soc. méd. des hop.*, 23 décembre 1910.

(3) Sacquepée. Formes méningées des infections paratyphoïdes B, *Soc. méd. des hop.*, 23 décembre 1910.

(4) Boidin. État méningé au début d'une fièvre paratyphoïde B grave et prolongée. *Gaz. des hop.*, p. 229, 6 février 1913.

(5) Boidin et Weill. Méningite syphilitique secondaire aiguë pré-roséolique. *Presse médicale*, 1907, nº 85.

(6) Achard et Desbouis. Méningite aiguë syphilitique très précoce. *Soc. méd. des hop.*, 15 novembre 1912.

(7) Jolivet. *Réactions méningées au cours de la syphilis, leur enchaînement, leur pronostic.* Thèse Paris, 1912.

(8) Sezary. *Journal méd. franç.*, nº 5, 15 mai 1913, p. 201.

(9) Marcel Bloch. Les méningites syphilitiques. Leur importance dans la conception actuelle de l'infection syphilitique et de son traitement. *L'Hopital*, juin 1914, nº 7.

(10) Jeanselme et Chevallier. Recherches sur les méningopathies syphilitiques secondaires, cliniquement latentes. *Revue de médecine*, Paris, 10 mai, juin, juillet, août 1912.

Les *méningites grippales*, bien que peu fréquentes, ont fait l'objet de plusieurs communications. A. Roos et A. Moore, au sujet d'un cas observé par eux, signalent toutes les difficultés que peut rencontrer le diagnostic et relèvent à cette occasion une trentaine d'autres observations (1). Spillmann et Benech (2) ont apporté plus récemment un cas, sur lequel nous insistons, car cette grippe, à début méningé, s'accompagnait chez leur malade d'un ictère infectieux ; les auteurs, à ce propos, comparaient leur description clinique à celle de MM. Guillain et Ch. Richet fils que nous savons aujourd'hui relevée de la maladie de Heine-Medin. Et si, dans tous ces cas, que nous venons d'envisager, on ne peut pas toujours isoler l'agent pathogène, il peut parfois s'agir d'états méningés amicrobiens, d'origine probablement toxinienne. Mais on ne peut les décrire sous le nom de méningisme, car la ponction lombaire a montré qu'ils s'accompagnaient de modifications du liquide céphalo-rachidien, correspondant ainsi à des altérations méningées.

La ponction lombaire a permis de préciser les réactions méningées au cours d'intoxications pures, se traduisant cliniquement par des symptômes si accusés, que parfois il y avait lieu de faire le diagnostic avec les méningites tuberculeuse ou syphilitique (Mosny et Malloizel). Paillard et de Fontbonne (3) ont bien mis en relief ces réactions méningées au cours du saturnisme, de l'alcoolisme, de l'intoxication oxycarbonée, de l'urémie.

Parfois aussi, mais très rarement, on a pu mettre en évidence la fixation de produits toxiques cancéreux sur le

(1) Roos et Moore. *British medical Journal*, 25 octobre 1913.
(2) Spillmann et Benech (Nancy). *Province méd.*, 4 octobre 1913.
(3 Paillard et de Fontbonne. Réactions méningées dans les intoxications. Etude clinique et cyto-diagnostic. *Gaz. des hop.*, 18 janvier 1913.

névraxe, donnant une réaction méningée fébrile avec polio-encéphalite (Caussade et Baudoin) (1).

Dans le deuxième cas, si aucune autre affection ne se manifeste, et si l'on reste en présence des seuls symptômes méningés, c'est alors que le diagnostic devient des plus difficiles à poser.

La brusquerie du début, l'intensité des réactions et parfois d'autres phénomènes infectieux : frissons, herpès, érythèmes, troubles gastro-intestinaux, appellent presque toujours le diagnostic de *méningite cérébro-spinale*, que l'on est bientôt obligé d'abandonner de par l'évolution de la maladie. La ponction lombaire laisse écouler un liquide clair, hypertendu, fortement albumineux, dont l'examen cytologique montre de nombreux éléments : rares polynucléaires avec de nombreux lymphocytes (examen fait au début). Cette constatation ne suffirait pas à elle seule à rejeter le diagnostic de méningite cérébro-spinale, car il est des formes à liquide rachidien transparent, albumineux et à formule cytologique peu précise. La précipito-réaction de Vincent et Bellot (2), quand elle est négative, permettrait d'écarter plus sûrement ce diagnostic. L'inoculation intra-rachidienne au cobaye du liquide céphalo-rachidien suspect semble l'épreuve la plus rapide et la plus sûre qui permette un diagnostic rapide, précoce, de la méningite cérébro-spinale épidémique (V. Grisez, *Soc. de Biol.*, mars 1912, p. 369). La présence du méningocoque (diplococcus intracellularis meningitis) de Weichselbaum doit seul lever tous les doutes (3). Le pro-

(1) Caussade et Baudoin. *Soc. méd. des hop.*, 7 juillet 1911.
(2) Vincent et Bellot. *Acad. Médecine*, 16 mars 1909.
(3) Dopter. Diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, *Soc. méd. hop.*, 11 décembre 1908.
Netter et Debré, *La méningite cérébro-spinale*, Paris 1911 (Doin).

cédé de Bruynoghe très sensible comme méthode de culture peut aider au diagnostic dans les cas difficiles. La confusion, pourtant, est ici encore à redouter sur le terrain bactériologique, car nous connaissons depuis quelques années les méningites à paraméningocoques, Dopter (1), Méry (2), etc...

En même temps que l'on poursuit toutes ces recherches sur le liquide céphalo-rachidien, en s'entourant de toutes les garanties de laboratoire que préconise M. Dufour (3) il est utile de faire aux malades une prise de sang pour rechercher le pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis le méningocoque; de même, on devra faire l'hémoculture qui parfois donnera des résultats positifs. Follet et Sacquepée (4) ont montré l'existence de septicémies à méningocoque, pouvant précéder ou accompagner la lésion méningée. Nous-même avec M. Pissavy et Ch. Richet fils avons observé un fait de ce genre (*Soc. méd. hôp*, 15 déc. 1911.)

Nous voyons donc, que malgré toutes ces précautions cliniques et bactériologiques, le diagnostic différentiel est loin d'être fait avec la méningite cérébro-spinale (5); et cela explique que, dans le doute, des injections de sérum antiméningococcique ont été maintes fois pratiquées. Moussous (6), dans une étude très documentée de la question, montre bien les nombreux points de ressemblance qui existent entre ces deux affections, et essaie d'en présenter un diagnostic différentiel.

(1) Dopter. L'infection paraméningococcique. *Paris Médical*, 12 octobre 1912.
(2) Méry. *Paris Médical*, 11 octobre 1913.
(3) Dufour. Sur les états méningés curables. *Soc. méd. des hop.*, 6 décembre 1912.
(4) Follet et Sacquepée. *Presse méd.*, 20 janvier 1906.
(5) Halipie *Méningite cérébro-spinale et paralysie infantile à début méningé* Société de médecine de Rouen, 11 mai 1914.
Babonneix. *Les réactions méningées.* La pédiatrie pratique, 5 juin 1914, n° 16.
(6) Moussous. *Archive de méd. des enfants*, n° 1, janvier 1911.

Enfin, c'est la notion de contagion même qui pourrait induire en erreur, car souvent les deux épidémies peuvent coexister. Mais il y a plutôt succession, et l'on sait que des épidémies de poliomyélites s'observent surtout dans des pays ou des localités qui ont été le siège des épidémies de méningite cérébro-spinale. En général, la prédominance de la poliomyélite, en été, est à peu près aussi constante que celle de la méningite cérébro-spinale, en hiver et au printemps.

L'erreur, avant les progrès réalisés par la bactériologie et la pathologie expérimentale, était, on le voit, presque inévitable entre ces deux maladies; et M. Netter ne craint pas d'affirmer que l'on doit rattacher à la maladie de Heine-Medin un certain nombre d'observations étiquetées méningites cérébro-spinales, où l'on relevait des accidents méningés suivis de paralysies, d'atrophie des membres inférieurs et des muscles de la nuque, « troubles qui paraissaient traduire les séquelles de la méningite, la trace de lésions médullaires par propagation méningée ».

Eliminant la méningite cérébro-spinale, le clinicien est amené infailliblement à envisager l'hypothèse d'une *méningite tuberculeuse* (L. Bernard et Debré) (1), et par ce fait, à poser un pronostic très sombre.

Or, la guérison rapide du sujet vient donner un démenti formel. Pourtant, on était en droit d'incriminer la tuberculose, dont les formes méningées sont si diverses. La lymphocytose du liquide céphalo-rachidien plaidait en faveur de ce diagnostic, mais toutes les méthodes de laboratoire mises en œuvre pour déceler le bacille de Koch sont restées infructueuses.

(1) Bernard et Debré. *Soc. méd. des hop.*, 2 décembre 1910.
(2) Gauthier. *Guérison et curabilité des méningites aiguës.* Thèse de Lyon, juillet 1908.

Deux points cependant méritent d'être envisagés : c'est l'absence de tout trouble intellectuel dans la paralysie infantile, alors que les phénomènes cérébraux sont loin d'être rares dans la tuberculose méningée; et enfin, c'est l'évolution rapide vers la guérison.

On a longtemps affirmé l'incurabilité des méningites tuberculeuses; pourtant on tend aujourd'hui à en admettre la guérison dans certains cas. Gauthier dans sa thèse, conclut à l'existence indéniable de cas de méningites tuberculeuses guéries, la plupart observés chez les adultes. Mais il faut néanmoins penser aux cas exceptionnels de rémissions prolongées dans la méningite bacillaire. Lutel (1), Gougelet (2), etc., ont également rapporté des cas de guérisons indéniables.

Nous avons vu que le coma, rarement il est vrai, pouvait être le premier symptôme de la maladie de Heine-Medin. Or, la forme comateuse de la méningite tuberculeuse de l'adulte existe, et d'après Cadé (3), elle serait déterminée par des lésions tuberculeuses localisées aux plexus choroïdes et par l'hydrocéphalie ventriculaire qui en résulte.

Une dernière hypothèse que l'on ne saurait omettre surtout chez les enfants, c'est l'idée de méningites séreuses d'origine gastro-intestinale, ou de causes parasitaires. Il est vrai qu'il y a, souvent ici, absence de toute réaction cytologique (Paisseau et Troisier (4).

(1) Lutel. *Contribution à l'étude des formes anormales de la méningite tuberculeuse, chez l'adulte.* Thèse Paris, 1913.

(2 Gougelet. *Des épidodes méningés tuberculeux curables chez l'enfant*, Thèse Paris, 1911.

(3) Cadé. *La forme comateuse de la méningite tuberculeuse de l'adulte.* Thèse Paris, 1912.

(4) Paisseau et Troisier. Contributions à l'étude de la forme méningitique de la paralysie infantile. *Gaz. des hop.*, 11 octobre.

Nous citerons enfin les réactions méningées chez les nourrissons, dues à l'azotémie dont MM. Hutinel (1), Maillet (2) ont donné une étude très détaillée.

Si, aux réactions méningées, s'associent d'autres troubles morbides, comme l'*ictère*, sans aucun phénomène paralytique, ce nouvel élément augmentera encore la difficulté du diagnostic. Nous avons vu cette association au cours de méningites grippales. Or, nous-même avons réussi à démontrer expérimentalement, qu'un ictère infectieux bénin pouvait accompagner les troubles méningés dans le syndrome Heine-Medin. Nous avons aussi constaté des lésions hépatiques histologiques chez quelques-uns des singes inoculés.

En dehors de toute épidémie de poliomyélite aiguë, ce sera souvent, il faut l'avouer, par élimination que l'on pourra envisager l'hypothèse d'une forme méningée pure de la maladie de Heine-Medin.

Il faudra donc serrer de près les investigations pouvant déceler une contagion possible, faire un examen attentif des circonstances dans lesquelles le syndrome méningé a fait son apparition.

Chataignon (3), dans une description très documentée de ces formes méningées, attire l'attention sur trois caractères essentiels que revêtent les méningites poliomyélitiques; elles sont : *aiguës*, *bénignes*, *épidémiques*.

Mais ce sera surtout dans l'étude minutieuse des symptômes que l'on pourra plus particulièrement envisager la possibilité d'une forme méningée abortive de la poliomyélite.

Parmi tous les signes de méningite aiguë : céphalée, vomis-

(1) Hutinel. *Paris Médical*, 13 décembre 1913.
(2) Maillet. Thèse Paris, 1912.
(3) Chataignon. Thèse Paris, 1913.

sements, constipation, raies méningitiques, signes de Kernig, de Brudzinski, de Guillain, nous mettrons en évidence un certain nombre de symptomes qui, sans réaliser par leur groupement un véritable syndrôme, peuvent s'associer diversement et acquérir ainsi une grande valeur diagnostique :

L'*intégrité d'intelligence.*

La *fréquence d'un coryza* ou d'*une angine* marquant l'origine de l'affection.

L'*intensité éphémère des phénoménes généraux avec brusquerie de leur apparition.*

Une *rachialgie* parfois si accusée qu'elle enlève tout repos au malade.

Les *contractures* (opistothonos, phénomènes tétaniques).

Les *tremblements*, secousses fibrillaires de certains muscles.

Un *érythème*, n'ayant pas l'intensité d'un rash, plus ou moins marqué le long de la colonne vertébrale et au niveau des points du corps subissant une pression. On y distingue quelques piquetés plis foncés, presque purpuriques (Tapret).

Une *hypéresthésie* très marquée et généralisée.

Des *douleurs le long des membres* avec crises paroxystiques.

La *diminution précoce des réflexes tendineux* (en particulier, rotuliens) pouvant aller même jusqu'à l'abolition.

A tous ces signes qu'un examen clinique peut relever, nous ajouterons les indications de la ponction lombaire, qui permet de retirer un liquide clair hypertendu, fortement albumineux, donnant une abondante lymphocytose, avec quelques grosses cellules mononucléaires d'un caractère un peu spécial que nous étudierons plus en détail dans un des chapitres suivants.

Tels sont, à l'heure actuelle, les seuls éléments qui peuvent entraîner vers la maladie de Heine-Medin un diagnostic jusque-là incertain.

La découverte du virus dans l'organisme, qui déjà a été faite dans quelques cas français et étrangers, est le seul argument décisif.

La neutralisation du virus, selon la méthode de MM. Netter et Levaditi, est aujourd'hui l'unique ressource pour compléter le diagnostic. Malheureusement, le peu de sensibilité des animaux autres que le singe, à l'égard du virus poliomyélitique, rend cette recherche très difficile, pour ainsi dire impossible à la majorité des cliniques.

CHAPITRE III

LE VIRUS DE LA MALADIE DE HEINE-MEDIN

Les résultats contradictoires et l'échec systématique des inoculations entreprises dans le but d'isoler l'agent pathogène de la poliomyélite épidémique, ne permirent longtemps à aucun de ceux qui tentèrent ces recherches, d'apporter une conclusion.

Ni Schulze, par la découverte de ses diplocoques, ni Courmont et Bonne, par la constatation de cocci, ne purent se prononcer sur la spécificité de l'agent pathogène qu'ils signalaient. Concetti concluait à la pluralité microbienne. Geirsvold dans 12 cas, Fr. Harbitz et Scheel (1) dans 3 cas ont trouvé un même diplocoque dans le liquide céphalo-rachidien; ils croient pouvoir l'identifier avec le diplocoque de Yäger et Heubner. Les parasites de Potpeschnigg, de Ellermann ne furent pas non plus décelés dans des recherches ultérieures. Tous les auteurs (Wickman, Flexner, Allenstarr et Marthe Wollstein) sont unanimes à reconnaître que l'ensemencement des produits sur les milieux ordinaires restait généralement

(1) Harbitz et Scheel. Christiana, 1907.

stérile dans les conditions expérimentales habituelles, et que tout microbe isolé n'était dû qu'à des impuretés occasionnées par une technique défectueuse.

Ce n'est que récemment, par un artifice de préparation (emploi de milieux de culture spéciaux) que Flexner et Noguchi pensent avoir cultivé le microcoque spécifique; nous décrirons leur méthode ultérieurement.

Mais, c'est à la faveur des études expérimentales, dont Landsteiner et Popper (1) ont été les promoteurs, que les travaux tout récents ont pu aboutir. De fait, si tous les essais de culture avaient été infructueux, il n'en a pas été de même pour les recherches expérimentales.

Déjà Dana, Cavalery avaient remarqué la coexistence et l'analogie des paralysies chez les chevaux, les poules, avec les épidémies de paralysies humaines. Wickman rapporte aussi des troubles moteurs à allure épidémique chez des chiens, des lapins, des poules, coïncidant avec des foyers de paralysie infantile.

Mais ce furent Landsteiner et Popper qui, les premiers, transmirent la poliomyélite aux singes. Nous ne rappellerons pas leur expérience qui fait époque dans l'histoire de la maladie de Heine-Medin (1909), bien qu'ils n'aient pu réaliser le passage en série. Mais ils avaient établi ce fait primordial que « le singe est sensible au virus de la poliomyélite infectieuse, et qu'il réagit par des phénomènes cliniques et des altérations anatomo-pathologiques en tout point comparables à ceux qui caractérisent la maladie humaine » (2).

Bientôt, et presque simultanément, l'expérience de

(1) Landsteiner et Popper. Uebertragung der Poliomyelitis acuta auf. Affen. *Zeitschr. f. Immunitatsforsch.*, 1909, n° 4, Bd II, p. 377.

(2) Levaditi. *Revue des Sciences*, 15 septembre 1911.

Landsteiner et Popper, vérifiée par Knoppfelmacher, était contrôlée et parachevée par la réussite de la transmissibilité en série. Ce résultat, qui rendit dès lors possible l'étude expérimentale de la maladie, est dû à Flexner et Lewis (Institut Rockfeller, de New-York), à Leiner et Wiesner (Laboratoire de Weichselbaum de Vienne), à Landsteiner et Levaditi (Hôpital Wilhelmine de Vienne, institut Pasteur de Paris).

On peut donc affirmer aujourd'hui que la maladie de Heine-Medin est transmissible « aux singes anthropoïdes et aux catarrhiniens inférieurs, et que le virus, pullulant dans le système nerveux central permet des passages en série sur des animaux de la même espèce » (Levaditi).

I. — **Nature du virus.**

Landsteiner et Levaditi ont démontré que l'émulsion de moelles provenant de simiens infectés expérimentalement, préalablement filtrée à travers des bougies en porcelaine ou en terre d'infusoires, est capable de conférer la poliomyélite aux animaux neufs. Ces constatations bientôt confirmées par Flexner et Lewis, par Leiner et Wiesner, établissaient ainsi, que le microbe de la maladie de Heine-Medin traversait très facilement ces bougies, et même, beaucoup mieux que ne le fait le microbe de la rage. Mais ce passage à travers les filtres lui fait perdre de sa virulence et augmente la durée de la période d'incubation.

1. — **Propriétés physiques.** — a) *Influences thermiques.* — Levaditi et Landsteiner ont congelé pendant 11 jours une suspension de moelle contenant du virus, et ont essayé après

ce temps, son activité avec succès. Flexner et Lewis ont pu conserver le virus inaltéré pendant 40 jours à 2° et 4°. Par contre, le virus est détruit par un chauffage à 50° et 60°, pendant 20 minutes.

b) *Filtrabilité*. — Levaditi a démontré que c'est bien le virus et non une toxine élaborée qui passe à travers les filtres, car non seulement l'inoculation des matières filtrées redonne la maladie, mais aussi, à son tour, la moelle de ces animaux inoculés est infectieuse pour des singes neufs.

Landsteiner et Levaditi ont été les premiers à démontrer cette filtrabilité ; ils ont constaté que si l'on filtre à travers une bougie de Berkefeld, sous une faible pression, une émulsion de moelle prélevée sur un singe infecté, le liquide obtenu engendre à coup sûr la poliomyélite. Les auteurs se sont assurés de l'imperméabilité de leurs bougies pour les microbes connus, en ajoutant à l'émulsion virulente une culture de « micrococcus prodigiosus » ; les filtrats, tout en restant stériles, renfermaient cependant le virus de la paralysie infantile.

c) *Dessication*. — Le virus résiste très bien à la dessication. Landsteiner et Levaditi ont placé des fragments de moelles dans des flacons contenant de la potasse (procédé de Pasteur appliqué à la rage) et ont constaté que ces fragments pouvaient être actifs après 8, et même 24 jours de pareille conservation (22°).

Les mêmes auteurs ont pu également dessécher une émulsion nerveuse virulente dans le vide, sur l'acide sulfurique, à la température de la chambre, et ont constaté que la poudre recueillie et délayée dans de l'eau salée est pathogène pendant 15 jours au moins.

II. — Propriétés chimiques. — *Les antiseptiques* puissants le détruisent : eau oxygénée, l'huile de vaseline mentholée et phéniquée à 1 p. 100, le permanganate, de potasse, les vapeurs de formol.

Mais le virus se conserve très bien dans une solution de glycérine à 50 p. 100; on l'a même retrouvé actif au bout de 5 mois; cette propriété est actuellement mise à profit pour transporter et conserver les émulsions virulentes.

L'eau, *le lait* gardent intactes les propriétés du virus. Levaditi a montré que le virus mélangé à du lait stérilisé et conservé à la température de la chambre, ainsi qu'à la lumière, garde son activité pathogène pendant au moins 31 jours. Il se comporte de la même façon quand on le mélange avec de l'eau ordinaire ou stérilisée.

La *bile* normale qui détruit en général, *in vitro*, certains virus filtrants, ne paraît pas, pour Levaditi, exercer une action stérilisante bien manifeste sur le virus poliomyélitique.

Il en est de même pour la *substance nerveuse* totale ou pour des émulsions de *lécithine* dans de l'eau salée à 10 p. 100. M. A. Marie (1) a fait connaître des expériences concernant l'action neutralisante, pour le virus rabique, d'une substance isolée des centres nerveux, par un procédé spécial. Levaditi (2) a recherché si cette substance se comportait de la même manière à l'égard du virus poliomyélitique, mais son expérience a montré que l'extrait de matière nerveuse préparée par M. A. Marie, extrait jouissant de propriétés antirabiques manifestes *in vitro*, ne neutralise pas dans les mêmes conditions le virus de la maladie de Heine-Medin.

(1) M.-A. Marie. *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1910, T. CL et T. CLII.

(2) Levaditi. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1911, n° 11.

III. — **Conservation du virus en dehors de l'organisme.** — Le virus gardé dans de la glycérine à 50 p. 100 à l'abri de la lumière et à 18°, a été retrouvé inaltéré après 59 jours. Plusieurs constatations ont été faites dans le même sens.

Levaditi a recherché si le virus se conservait dans l'organisme d'animaux ordinairement réfractaires à la poliomyélite. Avec Danulesco (1), il a inoculé le virus dans le péritoine du rat, du cobaye, et 24 heures après le virus n'était pas encore altéré. Ils ont également introduit dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, des fragments de ganglions rachidiens provenant de simiens paralysés, ganglions qui renferment des quantités assez considérables de virus. Ces fragments, retirés de l'œil à des intervalles variables, se montrèrent virulents après 3 et jusqu'à 23 jours de conservation. Ils notaient en même temps que la présence du virus dans l'œil du lapin, ne provoquait aucune réaction particulière.

Levaditi (2) a pu réaliser récemment une véritable symbiose entre le virus poliomyélitique et les cellules des ganglions spinaux, à l'état de vie prolongée *in vitro*. Ses expériences, faites d'après la méthode de Burrows-Harrison modifiée par Carrel, ont montré que le virus de la paralysie infantile se conservait pendant un temps assez long dans les ganglions cultivés à la température de l'étuve et qu'il gardait intactes ses propriétés pathogènes après plusieurs passages.

De ces données physiques et chimiques, il ressort que l'on doit, pour assurer sa conservation, garder l'émulsion virulente de moelle à la glacière, dans de la glycérine pure ou

(1) Levaditi et Danulesco. *Soc. de Biol.*, 2 mars 1912.
(2) Levaditi. *Soc. de Biol.*, 31 mai 1913.

dans une solution de glycérine mélangée avec de l'eau salée.

En résumé, ces notions de résistance du virus au froid, à la dessication, sa conservation prolongée en dehors de l'organisme sont de la plus haute importance au point de vue des conditions qui président aux modes de transmission de la paralysie infantile. Elles expliquent la persistance de la poliomyélite à l'état latent, pendant la saison froide de l'année et aussi sa transmission par l'intermédiaire d'objets inanimés, soumis à des variations de température, et à la dessication (Flexner, Wickman, Levaditi).

IV. — **Modes de culture.** — Presque simultanément, en 1910, paraissaient deux notes : l'une de Levaditi (1), l'autre de Flexner et Lewis (2) sur des essais de culture de l'agent poliomyélitique. Des auteurs américains se servaient de bouillon additionné de sérum de lapin ou de liquide d'ascite, et ont constaté un trouble après 48 heures à l'étuve à 38°. Une inoculation positive a été faite avec un mélange de filtrat actif et de bouillon ayant séjourné 4 jours à l'étuve. Mais si les auteurs ont pu réaliser un passage sur bouillon-ascite, ils n'ont trouvé aucun microorganisme dans leurs cultures, ni à l'état frais, ni après coloration.

Levaditi ensemença des filtrats actifs dans du bouillon additionné d'un quart de sérum de singe ou de lapin. Une partie de ce mélange conféra la maladie à l'animal ; l'autre partie montra un trouble apparent, après 10 jours de séjour à l'étuve. Deux ensemencements successifs faits dans du bouillon-sérum de lapin, provoquèrent un trouble assez net

(1) Levaditi. Essais de culture du parasite de la paralysie infantile. *Presse médicale*, 19 janvier 1910.

(2) Flexner et Lewis. *Journal of the American med. Assoc.*, 1er janvier 1910.

du milieu de culture, mais moins accentué que la première fois. Se servant de la méthode de Löffler, et l'appliquant suivant les indications de Borrel, Levaditi put constater la présence d'un grand nombre de corpuscules arrondis ou légèrement ovalaires, souvent disposés deux par deux, ou en amas, et fortement colorés en rouge.

De son côté, Roemer a décelé des corpuscules analogues dans des émulsions de moelle examinées à l'ultramicroscope.

Nous avons vu que Levaditi avait également réussi à cultiver le virus de la poliomyélite dans des cellules *in vitro*. Son expérience récente montre que le virus poliomyélitique peut être retrouvé avec sa virulence initiale au bout de 21 jours de séjour à 37°, et après 4 passages. L'auteur pense qu'il s'agit bien là d'une véritable culture, attendu que le matériel ensemencé au début a été minime, qu'il a servi à faire 16 plaques, et qu'à chacun des 4 passages, il en a prélevé une partie pour l'inoculation des singes. Il conclue de ses expériences, que la méthode de la survie et de la multiplication des cellules *in vitro* permet ainsi la conservation et très probablement aussi la culture du virus de poliomyélite hors de l'organisme.

Flexner et Noguchi ont publié, il y a quelques mois (1), une méthode nouvelle positive de culture du virus poliomyélitique. Ils ont appliqué à ce virus, la méthode que Noguchi avait employée pour la culture des spirochètes. Ils se servirent donc des tissus du cerveau et de moelle de malades morts de poliomyélite; une partie des tissus fut conservée plusieurs mois dans une solution de glycérine à 50 p. 100 et à l'abri de toute impureté bactérienne. Les filtrats aussi bien

(1) Flexner et Noguchi (New-York). *Journal of the American med. Assoc.* 1er février 1913, n° 5.

que les fragments de tissu servirent aux cultures. Le liquide ascitique stérile et l'extrait cérébral furent les milieux de culture employés ; ils y ajoutèrent un fragment stérile de rein de lapin, et une couche d'huile de paraffine. Plus tard, ils complétèrent ce milieu par de l'agar à 2 p. 100, dans une proportion de 1 : 2.

Dans ces derniers milieux, au bout de quelques jours, apparurent de petites colonies composées de corpuscules arrondis, mesurant de 0,15 μ à 0,30 μ, isolés, doubles, en chaînettes ou en amas. Ces corpuscules furent retrouvés dans les coupes de tissu et se colorèrent en violet rouge par le Giemsa.

L'inoculation de ces cultures amena chez les singes une poliomyélite typique avec les lésions caractéristiques de la moelle, du bulbe et des ganglions spinaux. Avec le tissu nerveux de ces animaux, d'autres singes furent inoculés avec succès, et de nouvelles cultures purent être obtenues. Celles-ci présentaient une plus grande virulence que les cultures faites sur les malades morts de poliomyélite.

On ne saurait être très affirmatif pour cette dernière méthode de culture que Noguchi a présentée lui-même à l'Institut Pasteur de Paris, l'été dernier. Des expériences ont été faites selon cette méthode par MM. Levaditi, Broughton-Alcock qui n'ont pu, jusqu'à présent, obtenir de résultats positifs.

Conclusion. — Il serait prématuré de conclure ; mais, si le microbe décrit par Flexner et Noguchi est vraiment celui de la poliomyélite (ce que montrera un avenir prochain), ce microbe a été vu par Levaditi trois ans auparavant.

II. — Voies d'entrée du virus.

Toutes ces constatations expérimentales ont permis de préciser les voies de pénétration du virus de la poliomyélite.

Mais tout d'abord, nous devons examiner dans quelles parties de l'organisme infecté on doit chercher le matériel d'inoculation.

Le liquide céphalo-rachidien doit être éliminé, les résultats ayant presque toujours été négatifs. Seul le système nerveux central est le lieu d'élection pour recueillir le virus. Ce sera donc une émulsion de moelle qui, presque toujours, servira pour le passage.

Où doit-on faire l'inoculation ?

Expérimentalement, de multiples injections ont été faites avec succès : sous la peau (mais résultat négatif sur une surface cutanée préalablement scarifiée), dans le péritoine, dans la circulation générale, dans la veine mésentérique, la veine jugulaire, dans la chambre antérieure de l'œil, dans les gaînes nerveuses; mais c'est la voie intracérébrale qui encore aujourd'hui donne les meilleurs résultats. Et actuellement, il est de règle, pour faire un passage de singe à singe, d'inoculer 0 cm^3 5 d'émulsion médullaire dans le cerveau, et 1 cm^3 5 dans le péritoine. Le singe se paralyse après une incubation de 5 à 8 jours.

Il serait peut-être plus intéressant de se mettre dans les conditions habituelles de la contagion, c'est-à-dire de soumettre les voies digestive et respiratoire à l'infection.

Voie digestive. — Leiner et Wiesner mettant les animaux au jeûne pendant 24 heures, et injectant dans le péritoine de la teinture d'opium, afin d'empêcher le péristaltisme, pratiquèrent la laparotomie et firent une inoculation directe dans une anse intestinale pour éviter ainsi l'action du suc gastrique. Les 4 singes en expérience contractèrent tous la poliomyélite.

Pour Levaditi, l'infection par la voie digestive intacte paraît impossible dans les conditions habituelles; lui-même, constatant que le virus se conservait dans le lait, essaie d'infecter des singes en leur faisant ingérer du lait contaminé, ou en leur introduisant ce lait dans le rectum. Or, malgré la longue durée de l'expérience, et la quantité relativement considérable de lait virulent administré par l'une et l'autre voie, aucun animal n'a pu être infecté; ces animaux n'ont pas acquis non plus l'immunité.

Il faut néanmoins remarquer que le virus survit à l'action des sécrétions gastrique et intestinale (1), et que, s'il ne tombe pas par cette voie dans le torrent circulatoire, il peut persister intact dans le tube digestif et sortir avec le bol fécal, devenant ainsi une source puissante de contagion.

A toutes ces expériences, Zappert conclut que l'infection par le tractus intestinal n'a pas, en fait, une grande importance, contrairement à l'opinion de Krause.

Voie respiratoire. — En revanche, les voies respiratoires supérieures, et principalement le nez et la gorge, servent incontestablement de porte d'entrée au virus.

On peut infecter le singe après cocaïnisation de la muqueuse

(1) Flexner, Clark et Dochez (New-York). *The Journ. of the American medical Association*, 27 juillet 1912.

naso-pharyngée par simple inhalation de moelles virulentes, par un badigeonnage avec un tampon imprégné de virus actif, ou par injection directe dans la trachée.

Flexner et Lewis scarifiant la muqueuse nasale et pharyngée, et y déposant du virus, ont obtenu des résultats positifs. De même, Levaditi et Landsteiner ont réussi en injectant quelques gouttes de virus sous la muqueuse nasale au niveau des cornets; et, constatant que le bulbe olfactif devenait lui-même virulent, pensèrent que le nerf olfactif pouvait permettre au virus l'accès du cerveau.

Très démonstrative est l'observation de Landsteiner, Levaditi et Pastia (1) : un enfant de 2 ans, en traitement pour une pleurésie tuberculeuse, est pris subitement de vomissements, avec fièvre, et l'on constate une rougeur de la gorge avec dépôt blanchâtre sur les amygdales. Quatre jours après, l'enfant était mort après avoir présenté une paralysie flasque des deux membres inférieurs. L'examen histologique montra les lésions de la poliomyélite. Des fragments d'amygdales et du pharynx recueillis dans de la glycérine, et injectés à des singes, leur ont transmis une poliomyélite typique.

Cette observation montre donc, qu'en dehors du système nerveux central, on peut trouver le virus spécifique et, il est indéniable, que chez cet enfant, la poliomyélite ait débuté par des symptômes d'angine lacunaire.

Dans un cas parisien mortel signalé par MM. Vidal, Levaditi, Brodin. Mlle Leoneano (2), les troubles paralytiques ont été précédés par une angine; l'inoculation des fragments des amygdales n'a pas conféré cependant la poliomyélite au

(1) Landsteiner, Levaditi et Pastia. *C. R. dé l'Acad. des Sciences,* 1911, séance du 12 juin, p. 1701.

(2) Widal, Levaditi, Brodin, Mlle Leoneano. Un cas parisien de poliomyélite aiguë mortelle. *Soc. méd. des hôp.*, 5 juillet 1912.

singe; les auteurs se l'expliquent par la faible virulence provenant de ce cas sporadique.

Nous avons vu, dans notre étude clinique, que Neustedter, de New-York, décrivait même l'altération pathologique de la muqueuse pharyngée comme un syndrome précoce et pathognomonique de la poliomyélite.

La présence du virus dans le pharynx et les amygdales dans la muqueuse pituitaire est aujourd'hui un fait établi, contrôlé maintes fois, mais souffrant des exceptions, car nous-même n'avons pu le déceler dans les deux cas parisiens que nous avons étudiés.

Il résulte que le virus peut envahir le système nerveux central, par les muqueuses pharyngée et nasale préalablement lésées, mais il traverse ces muqueuses plus difficilement quand elles sont saines. Des recherches récentes ont mis en lumière la rapidité avec laquelle le virus pénètre à travers la muqueuse nasale même intacte, car des antiseptiques puissants ont été appliqués 2 heures seulement après l'introduction du virus dans les fosses nasales et n'ont pu enrayer l'évolution de la maladie chez les singes inoculés (Levaditi et Danulesco).

III. — **Propagation du virus dans l'organisme.**

De nombreuses expériences ont été faites à ce sujet. Nous-même avec M. Levaditi avons tenté quelques recherches que nous exposerons plus loin.

Nous avons déjà vu tous les modes d'inoculation qui avaient été suivis avec succès. Mais quelle que soit la porte

d'entrée du virus, quelle voie emprunte-t-il pour atteindre les centres nerveux ?

La *voie sanguine* donne expérimentalement bien des mécomptes. Nous avons cité les inoculations dans la veine mésentérique, la veine jugulaire, etc... Le sang peut donc véhiculer le parasite. Flexner, Howard, Clark l'ont démontré dans leurs recherches sur la contamination par les piqûres d'insectes.

Il en est de même pour la *circulation lymphatique*. Le fait a été prouvé maintes fois par la constatation du virus dans des ganglions lymphatiques situés même loin du foyer d'inoculation.

Mais ce sont assurément les *gaînes lymphatiques*, accompagnant les *filets nerveux*, qui donnent expérimentalement les meilleurs résultats. L'introduction d'une émulsion virulente dans un nerf périphérique permet de constater, qu'après une incubation variable, l'animal se paralyse en commençant par le membre correspondant au nerf injecté ; pour Levaditi, ce fait démontre que le virus chemine le long des filaments nerveux, probablement par les espaces lymphatiques des nerfs, et arrive ainsi dans les segments médullaires d'où émanent ces nerfs. Leiner et Wiesner ont ajouté à cette constatation ce fait que la section du nerf au-dessus du lieu d'inoculation, empêche l'éclosion de la maladie.

Si donc l'on admet que, en clinique, la voie naso-pharyngienne sert principalement de porte d'entrée à l'infection, « *il est probable que le virus doit traverser la lame criblée de l'ethmoïde dans les gaînes du nerf olfactif* » (Levaditi).

Levaditi, Danulesco et Arzt (1) ayant réussi à provoquer

(1) Levaditi, Danulesco et Arzt, Méningite par injection de microbes pyogènes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914.

une méningite chez le singe, par injection de microbes pyogènes dans les nerfs périphériques, et ayant constaté que cette méningite est précédée d'une névrite ascendante inflammatoire et dégénérative, ont comparé le mode d'action de ces microbes pyogènes et des virus filtrants à affinité nerveuse spécifique (rage, poliomyélite). Ils ont constaté que les virus de la rage et de la paralysie infantile cheminaient eux aussi le long des nerfs périphériques, pour atteindre ultérieurement les ganglions spinaux et la moelle, s'y multiplier et engendrer des lésions. Mais là, où apparaît de la façon la plus nette la différence entre le mode d'action des microbes pyogènes et des virus filtrants, c'est lorsqu'on examine les lésions au niveau des *ganglions rachidiens*. Les virus filtrants de la rage et de la poliomyélite jouissent précisément d'une affinité spécifique pour les cellules nerveuses en général, et les cellules ganglionnaires en particulier, et ils s'attaquent à ces cellules ganglionnaires dès qu'ils les rencontrent dans leur chemin vers la moelle : de là, les lésions intenses constatées au niveau des cellules des ganglions spinaux dans les cas de rage et de poliomyélite, et dont la constance justifie leur valeur en ce qui concerne le diagnostic anatomique de ces maladies.

Les microbes pyogènes semblent se comporter d'une tout autre manière; car ils laissent intacts les cellules des ganglions spinaux, bien qu'ils cheminent eux aussi le long des nerfs périphériques pour atteindre les méninges médullaires. L'inflammation contourne ces cellules, et malgré le voisinage des microbes et des lésions diapédétiques, ces cellules ne montrent ni des signes intenses de dégénérescence, ni la neurophagie leucocytaire que l'on constate dans la rage, et surtout dans la paralysie infantile.

« Cette différence frappante, comme l'écrivent MM. Levaditi, Danulesco et Arzt, dans le mode d'action de ces deux catégories de microorganismes, *microbes pyogènes* et *virus filtrants neurotropes*, ne peut s'expliquer que par l'affinité de ces derniers pour les éléments nobles du système nerveux. Avec Landsteiner (1), nous avons insisté, dès le début de nos recherches expérimentales sur la poliomyélite, sur cette *affinité spécifique neurotrope du virus de la paralysie infantile*, et nous l'avons invoquée pour expliquer la genèse des altérations histo-pathologiques qui caractérisent la maladie. Les recherches expérimentales que nous venons d'exposer constituent une preuve de plus en faveur de notre hypothèse.

« En outre, elles permettent de préciser la pathogénie des altérations médullaires dans la paralysie infantile expérimentale provoquée par l'introduction du virus dans le cerveau. On sait que l'inoculation intra-cérébrale de ce virus, chez le singe, ne provoque jamais d'encéphalite; la maladie débute le plus souvent par des paralysies localisées aux membres inférieurs, par une véritable myélite lombaire. Comment se fait-il que le microbe déposé dans le cerveau ne commence pas par léser les régions médullaires avec lesquels ils se trouvent tout d'abord en contact et se porte, au contraire, sur des segments nerveux éloignés? Il nous semble que les expériences sus-citées et les déductions qui en découlent nous fournissent la clef de ce problème.

« En effet, Flexner et Lewis (2) ont établi que, peu de temps après l'inoculation du virus dans le cerveau, tout au début de

(1) Landsteiner et Levaditi. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1910, p. 833.

(2) Flexner et Lewis. *Journal of the americ. med. Assoc.*, 1910, t. LIV, n° 22.

la période d'incubation, ce virus se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien, où il n'a d'ailleurs qu'une existence éphémère, attendu que ce liquide, examiné plus tard, alors que la maladie bat son plein, n'est plus virulent. Il est probable, selon nous, que le germe, déposé dans le cerveau, commence par envahir le liquide céphalo-rachidien et atteint ainsi les parties déclives de l'espace sous-arachnoïdien. Là, il rencontre les racines postérieures de la région sacrée, pénètre dans ces racines et, par l'intermédiaire des espaces lymphatiques intraradiculaires, peut-être aussi le long des cylindraxes, il atteint les cellules nerveuses des ganglions spinaux. Par suite de l'*affinité neurotrope* dont nous venons de parler, le microbe envahit ces cellules, s'y multiplie et y provoque des lésions (dégénérescence et neuronophagie). Le même chemin lui sert pour pénétrer dans la substance grise de la moelle lombaire, où il ne tarde pas à engendrer cette poliomyélite à type inférieur, si commune chez les singes infectés par la voie cérébrale. A cette poliomyélite lombaire succède l'ascension progressive du virus et des lésions vers les centres supérieurs, qui se traduit cliniquement par le *syndrome de Landry*.

« C'est là une explication qui nous paraît suffisamment plausible et en accord avec les faits, pour qu'elle mérite d'être signalée ici ».

IV. — **Localisation du virus dans le système nerveux central. — Ses affinités pour certaines régions.**

L'ascension du virus le long des nerfs, ou son arrivée dans la substance médullaire par les vaisseaux sanguins n'aboutit

donc pas toujours à un territoire correspondant au foyer d'inoculation.

Laroche (1) dans son étude sur la fixation des poisons sur le système nerveux, montre bien que, dans le tétanos, qu'il s'agisse d'une plaie des membres ou de la face, le premier symptôme est presque toujours le trismus, témoin de l'imprégnation toxique du noyau masticateur, et de son nerf périphérique; de même, pour la diphtérie dont la prédilection pour les paralysies du voile du palais est si connue. Il en est de même enfin, pour la maladie de Heine-Medin; Levaditi et Stanesco ont démontré que le virus avait une affinité particulière pour deux segments du système nerveux : la région lombaire et la région protubérantielle. Cette affinité est telle, que le virus introduit, aussi bien dans le cerveau que dans le péritoine, commence souvent par s'attaquer à la moelle lombaire (la forme paraplégique étant de beaucoup plus fréquente que la paralysie des membres supérieurs) et la « *paralysie faciale* », témoin d'une imprégnation protubérantielle, est relevée dans un grand nombre d'observations aussi bien cliniques qu'expérimentales (nous-même avec M. Levaditi en avons réalisé quelques exemples); cette constatation pourrait, peut-être, inciter à croire à l'origine poliomyélitique d'un certain nombre de paralysies faciales dites « *a frigore* » dont on ne peut encore aujourd'hui connaître l'étiologie.

Nous voyons donc que cette localisation élective du virus de la poliomyélite n'a rien qui puisse surprendre, ce fait n'étant pas isolé en pathologie générale. Mais, s'il s'agit d'expliquer cette prédilection variable pour chaque virus ou toxine, le problème devient ici bien complexe et même

(1) Guy-Laroche, Thèse Paris, 1911.

impossible à résoudre. Pourquoi la strychnine se localise-t-elle sur les cellules des cornes antérieures de la moelle, tandis que les essences des boissons alcooliques se fixent surtout dans la région bulbaire? Comme l'a déclaré Laroche, la question est encore à résoudre (théorie d'Erlich).

Pourtant l'action de certaines substances nerveuses ne semble pas indifférente à l'égard du virus. Et, à ce propos, nous rappellerons les constatations de Levaditi, qui, au cours de ses expériences de transmission en série, s'aperçut que le pouvoir pathogène de l'émulsion nerveuse préparée avec le même soin et, toujours dans les mêmes conditions, faiblissait de temps à autre, au point que l'inconstance des résultats positifs rendait parfois impossible la continuation de ses recherches; ce qui l'obligeait à revenir en arrière et à recommencer ses expériences avec du virus neuf conservé dans de la glycérine et à la glacière. Cette constatation amena Levaditi à rechercher si la matière nerveuse n'exercerait pas une action neutralisante à l'égard du virus; mais ses résultats furent négatifs.

Si le virus a une grande affinité pour le système nerveux, il se dépose aussi quelquefois dans les ganglions lymphatiques, comme nous venons de le signaler, et non pas seulement dans les ganglions se trouvant (près de l'inoculation aux nerfs périphériques) sur la voie qui se dirige vers le système nerveux central, mais nous le retrouvons encore dans les ganglions éloignés, tels que les ganglions mésentériques, sous-maxillaires, pré-vertébreux (Zappert) (1).

Le système nerveux central ne peut donc être envisagé comme l'hôte exclusif du virus poliomyélitique; il y aurait seulement une prédilection incontestable.

(1) Zappert. *Ass. Intern. de Pédiatrie*, Paris, octobre 1912.

V. — **Voies d'élimination.**

Par quelles voies l'organisme infecté élimine-t-il le virus?

Levadidi et Landsteiner ont montré que les glandes salivaires des simiens infectés et sacrifiés au cours de la phase aiguë peuvent renfermer des quantités appréciables de matériaux virulents; mais cette localisation salivaire est loin d'être constante.

Les recherches de Flexner et Lewis, de Leiner et Wiesner, de Osgood et Lucas (de Boston), paraissent démontrer d'une façon certaine que le virus s'élimine par la muqueuse nasale. Levaditi et Danulesco (1) introduisant des tampons dans les narines des singes infectés, ont pu recueillir le virus et le transmettre à d'autres animaux. Ils ont aussi pu réussir l'expérience avec l'eau de lavage des fosses nasales.

Le problème a été également posé et résolu chez l'homme.

Kling, Pettersson et Wernstedt, Kling et Levaditi, au cours de l'épidémie suédoise de 1911, ont pu confirmer les travaux les plus récents sur cette question, et ajouter quelques faits nouveaux. Ils ont dans un certain nombre de cas retrouvé le virus dans les sécrétions du nez, de la gorge et de la trachée (obtenues par lavage des voies aériennes supérieures), et aussi, dans l'intestin, chez les sujets atteints de poliomyélite et examinés au stade aigu.

Cette constatation du virus dans le tube digestif est plus rare que dans les sécrétions nasales; et même cette recherche

(1) Landsteiner, Levaditi et Danulesco. Présence du virus de la poliomyélite dans l'amygdale des singes paralysés et son élimination par le mucus nasal. *Soc. de Biologie*, 2 décembre 1911.

avait donné des résultats négatifs jusqu'alors (Rosenau, Sheppard et Amon) (1), Levaditi et Netter.

Nous avons déjà signalé l'importance de cette possibilité d'élimination intestinale du virus, comme agent de dissémination.

Il a été, par contre, impossible de déceler le virus soit dans la bile, soit dans l'urine.

Si les inoculations faites avec le liquide céphalo-rachidien ont presque toujours été suivies d'un échec, il paraît cependant que ce liquide peut contenir des quantités appréciables de virus quand on le retire, peu de temps après une inoculation intracérébrale. Flexner et Lewis ont vu que 24 heures après l'injection d'une forte dose de filtrat dans le cerveau, le liquide céphalo-rachidien renfermait de nombreux polynucléaires, peu de lymphocytes et de rares globules rouges. Mais, après 72 heures, le liquide devenait opalescent et s'enrichissait considérablement en mononucléaires. Or, le troisième jour, ce liquide, inoculé à un singe neuf, engendra la poliomyélite après une incubation de 6 jours. Levaditi fait observer que cette constatation est particulièrement intéressante, car elle montre que le parasite peut se multiplier dans le liquide céphalo-rachidien, avant l'éclosion des phénomènes paralytiques, et pourrait avoir quelque utilité en ce qui concerne le diagnostic précoce de la maladie humaine.

En résumé, la voie d'élimination la plus fréquemment suivie par le virus est la voie naso-pharyngée. Il faudra donc surtout se mettre en garde contre la dissémination du virus par la muqueuse nasale, en employant les antiseptiques les plus puissants que nous avons vus détruire *in vitro* et expérimentalement le virus poliomyélitique.

(1) Rosenau, Sheppard et Amon. *Boston Medical Journal*, 25 mai 1911.

VI. — **Modes de propagation.**

Le problème de la contagion de la maladie de Heine-Medin, aux formes si variées, a suscité de nombreuses études, et les épidémies de ces dernières années ont permis de préciser certains points.

Nous étudierons successivement les différents modes de propagation du virus :

Par le malade;

Par les porteurs de germe;

Par les animaux et insectes;

Par la poussière et objets inanimés;

Par les aliments.

Et cette revue de tous les travaux récents à ce sujet nous permettra d'envisager la marche des épidémies.

I. — **Transmission par le malade.** — Nous avons vu que de toutes les éliminations de l'organisme infecté, les sécrétions naso-pharyngées étaient de beaucoup les plus virulentes. Mais il restait à savoir, à partir de quel moment le malade pouvait être contagieux, et combien de temps le virus pouvait séjourner sur les muqueuses après la fin de la période aiguë de la maladie?

Levaditi a démontré que les poliomyélitiques sont déjà dangereux pour leur entourage, quelques jours avant l'éclosion de la maladie, cliniquement parlant.

Kling, Wernstedt et Pettersson ont pu conférer une poliomyélite mortelle aux singes avec des eaux de lavage des muqueuses naso-pharyngées, 7 mois encore après la maladie. D'après eux, le virus changerait assez rapidement de carac-

tère. Dans les 8 à 15 jours qui suivent la période aiguë, il perd la propriété de provoquer des inflammations à exsudation cellulaire dans la moelle des animaux en expérience, ne déterminant seulement que des phénomènes de dégénérescence de la cellule nerveuse, des troubles de la nutrition des cellules de la névroglie, et des phénomènes de neuronophagie. Ces auteurs ont assimilé ces résultats expérimentaux, aux constatations histologiques faites chez des individus atteints de formes abortives, ou chez des singes inoculés avec des sécrétions provenant simplement de porteurs de bacilles ; et ils considèrent ces altérations comme l'expression de l'atténuation du virus.

Expérimentalement, ces cas de contagion directe sont rares, et permettent d'affirmer que l'élimination du virus par voie nasale ne doit pas être très considérable. Jamais, on n'a observé d'infection dans les cages où l'on faisait voisiner animaux sains et malades, et pourtant, cette vie en commun, dans des cages étroites, doit réaliser des conditions extrêmement favorables à la contamination. Comment donc peut-on expliquer ce fait?

Les singes contractent d'une façon constante la poliomyélite, quand on introduit le virus dans le nez soit avec un tampon, soit par simple badigeonnage. Les portes d'entrée n'opposent donc aucune résistance à la pénétration du microbe. Mais, comment s'élimine le virus chez les singes infectés par voie cérébrale ou nerveuse? Or, chez ces derniers, le virus ne peut être décelé que très rarement dans la muqueuse nasale, les sécrétions de cette muqueuse et l'amygdale. Il en résulte donc, d'après Levaditi et Danulesco (1)

1. Levaditi et Danulesco. Conditions qui président à la transmission de la poliomyélite. *Soc. de Biologie*, 27 avril 1912.

que l'absence de contagion de cage s'explique par le fait que les animaux paralysés ne répandent pas le microbe autour d'eux, ni abondamment, ni fréquemment.

Cliniquement, les faits de contagion directe ne sont pas très souvent observés. Pourtant, chez l'homme, l'élimination du virus par les sécrétions nasale et pharyngée est plus fréquente que chez le singe ; cela s'explique, pour Levaditi, si l'on tient compte de ce que, chez l'homme, le virus pénètre habituellement par la muqueuse du nez et des amygdales, et qu'il commence à se développer localement engendrant des lésions équivalentes à l'accident primaire de plusieurs autres infections.

Quelques cas ont été signalés dans les épidémies récentes ; Holt et Bartlett (1) citent quelques faits où la transmission directe est évidente, et même, où l'on a pu évaluer la durée de l'incubation. Gorter (de Leyde), par contre, rapporte au dernier Congrès de Pédiatrie, tenu à Paris en 1912, ses observations au cours de l'épidémie de 1909, où il n'a pu déceler un seul cas de contagion directe.

Mais, si l'on songe au polymorphisme de la maladie de Heine-Medin, et au nombre considérable des formes abortives qui peuvent rester facilement méconnues, la théorie de la transmission par contact humain formulée par Wickman pourrait concorder avec les faits épidémiologiques.

En résumé, ce mode de dissémination du virus est réel, contrôlé cliniquement et expérimentalement, qu'il s'agisse de la voie naso-pharyngée ou intestinale ; et, s'il ne répond pas à la majorité des cas, il doit du moins entraîner l'isolement des malades jusqu'à un stade assez avancé de

(1) Holt et Bartlett. Épidémiologie de la poliomyélite aiguë d'après une étude de 35 épidémies. *American Journal of the med. Sciences,* n° 434, mai 1908.

leur convalescence, et exiger une déclaration légale obligatoire.

II. — **Porteurs de germe.** — Des sujets bien portants, ayant approché des poliomyélitiques peuvent propager la maladie sans en ressentir personnellement aucun effet (Kling, Pettersson et Wernstedt) (1); ils peuvent même présenter une atteinte si légère (formes abortives) qu'elle passe inaperçue, mais n'en reste pas moins contagieuse.

Flexner, Clark et Fraser (2) dans leur étude sur le transport passif du virus par l'homme, ont démontré ces faits par l'expérience suivante : le père et la mère d'une petite fille de 4 ans atteinte de poliomyélite aiguë, ne présentant eux-mêmes aucun trouble morbide, se sont soumis à des lavages des fosses nasales avec une solution de chlorure de sodium; cette eau de lavage fut inoculée à un singe qui contracta une poliomyélite expérimentale typique.

Nous ne pouvons être surpris de la dissémination du virus hors de l'organisme, car, d'après un travail récent fait à l'Institut Rockfeller (3), il a été démontré que le virus peut se trouver enclos dans une matière albuminoïde, supporte la sécheresse pendant plusieurs semaines, et peut ainsi être projeté par les éternuements et la parole.

Les porteurs de germe sont donc très redoutables comme agent de propagation de la maladie, et cela n'est pas un fait isolé; nous le retrouvons dans quelques autres affections, et

(1) Kling, Pettersson et Wernstedt. *Zeitschr. f. Immunitätsf und Experiment· Therapie*, 1912, XVI, p. 1.

(2) Flexner, Clark et Fraser. *The Journ. of the American Medical Assoc.*, 18 janvier 1913 (New-York).

(3) Peabody, Draper et Dochez. *Monographie Inst. Rockfeller*, New-York 24 juin 1912, nº 4.

notamment dans la méningite cérébro-spinale, point sur lequel a insisté tout particulièrement M. Netter.

III. — **Transmission par les animaux et les insectes.** — a) *Animaux domestiques.* — Il n'est pas rare de voir les animaux domestiques succomber avec des symptômes de paralysie spinale, pendant les épidémies de poliomyélite : chevaux, chiens, chats, volaille. Il faut cependant remarquer qu'il peut exister, chez des animaux, des maladies infectieuses similaires, qui ne sont pas dues à l'agent spécifique de la poliomyélite, telle la maladie de Borna chez les chevaux.

Pourtant, H. F. Langhost (1) publiait dernièrement deux observations intéressantes à ce sujet : la première concerne un homme dont les mains craquelées de gerçures, avaient été léchées par un chien malade, et cet individu présenta peu après les phénomènes poliomyélitiques; la deuxième se rapporte à un enfant mordu par son chien, 20 jours plus tard la paralysie infantile se manifestait.

Ces constatations sont très rares et, nous l'avouerons, bien peu démonstratives. Nous-même, à l'occasion d'un cas parisien de poliomyélite aiguë, avons mis en observation pendant quelque temps un chien et un chat ayant vécu dans la même chambre que notre malade, et n'avons relevé aucune manifestation morbide.

b) *Insectes.* — Nous devons considérer que ce mode de transmission est venu à l'idée des observateurs par ce fait que la poliomyélite épidémique sévissait surtout l'été et l'automne, tandis qu'elle était rarement observée en hiver.

Les *mouches ordinaires* ont été incriminées, mais, leur

(1) H.-F. Langhost. *The Journal of the American Med. Assoc.*, nº 26, 26 décembre 1912.

rôle semble être plutôt mécanique; et les recherches concluantes expérimentalement de Flexner et Clark ont été faites dans des conditions qui s'écartent un peu trop de la réalité pour être érigées en loi.

Josefson recueillant les mouches d'une salle d'hôpital où se trouvaient des poliomyélitiques, et les inoculant à des singes, se plaçait dans des conditions plus rationnelles. Ses expériences ont été négatives; aucune lésion typique n'a pu être constatée chez les singes.

Levaditi se servant des mouches prises dans des pièces où avaient séjourné les malades, et dans des salles d'hôpital, au cours de l'épidémie suédoise de 1912, ne put obtenir des résultats positifs, bien qu'il eût inoculé les extraits de ces mouches non filtrées, pour ne pas diminuer la force du virus.

On a accusé les *punaises* dont le rôle serait effectif par grattage ou par piqûre. Howard et Clark ont trouvé le germe dans le sang des punaises ayant piqué des singes inoculés, et même 7 jours après le contact. Mais, pas plus que pour les mouches, Kling et Levaditi de leur côté n'ont pu réaliser la transmission de la maladie en se mettant dans les conditions normales de la contagion.

Le rôle des *poux* et des *puces* semble nul, d'après les conclusions de Howard et Clark, de Kling, Pettersson et Wernstedt.

Les *stomoxys calcitrans* ne doivent pas non plus avoir une part bien importante dans la transmission de la maladie. Pour Richardson, cependant, les mouches d'étable paraissaient jouer un rôle réel dans l'épidémie si terrible du Massachusetts, qui a sévi de 1907 à 1912.

Rosenau plaçant dans la même cage une centaine de mouches avec des singes inoculés et douze singes neufs,

obtint quelques résultats positifs, que contrôlèrent avec succès Anderson et Frost. Mais Levaditi fait observer avec justesse que l'on peut admettre que ces insectes ont pu simplement transporter extérieurement le virus des sécrétions des singes malades à la muqueuse nasale des singes neufs, sans qu'il y eut piqûre, ou encore, ont pu, servant de véhicule au virus, être avalés par les animaux.

Dans les expériences encore inédites, Levaditi et Kling ont mis en présence une assez grande quantité de mouches piquantes avec des singes inoculés, puis, prenant des singes neufs qu'ils avaient préalablement rasés sur différents points du corps, et les fixant sur des planchettes spéciales, ils leur appliquaient directement ces mouches contenues dans une petite cage grillagée. Les résultats n'ont pas été plus démonstratifs que les précédents.

On ne peut donc se permettre d'affirmer que la contagion se fasse d'une façon certaine par l'intermédiaire des insectes. En effet, comment admettre que l'on observe des cas poliomyélitiques en automne et au commencement de l'hiver dont l'origine serait une piqûre d'insecte faite en été? On ne connaît pas d'incubation aussi longue dans la maladie de Heine-Medin, même expérimentale.

IV. — **Transmission par la poussière et les objets inanimés.** — Sachant d'après les recherches de Landsteiner et Levaditi que le virus résiste à la dessication, on a essayé de conférer la poliomyélite par des inoculations d'extraits préparés avec une quantité considérable de poussière.

Neustaedter et Thro (New-York) ont obtenu des résultats concluants : ils recueillirent les poussières de lieux où avait sévi la poliomyélite, et firent avec cette poussière, des

extraits qu'ils injectèrent à des singes. La poussière provenant d'appartements où les malades étaient paralysés depuis un temps variable (2 jours à 6 semaines) fut mélangée avec 100 centimètres cubes de sérum physiologique, agitée durant 6 heures et filtrée sur ouate. 30 centimètres cubes de cet extrait furent passés à travers un filtre Berkefeld et réduits dans le vide, pendant 3 jours, à 25 centimètres cubes. L'extrait éprouvé était toujours stérile. A la suite d'injection intra-cérébrale et intra-spinale de cet extrait, les singes présentèrent des paraplégies flasques; et les méninges lombaire et cervicale offrirent les lésions typiques de poliomyélite. Comparativement, d'autres singes neufs furent injectés avec un extrait de poussière provenant d'appartements où il n'y avait eu aucun malade; aucun des singes ne présenta de paralysies.

Ces faits sont très rares dans la littérature concernant la maladie de Heine-Medin. Les expériences ont été reprises, mais sans aucun succès, par d'autres auteurs.

Nous-même, à propos d'un cas parisien mortel, dont nous avons publié l'observation, avons recueilli la poussière et les duvets floconneux qui pullulaient sous le lit du malade et, avec M. Levaditi, nous n'avons pu obtenir d'inoculation positive.

La transmission par des objets inanimés (mouchoirs, livres ouvrages manuels) semble encore plus douteuse. Une observation de Wickman est cependant fort intéressante à ce sujet. Un malade fait quelques dessins au moment de sa convalescence ; un de ces dessins est envoyé dans un bureau pour la reproduction ; or, la personne chargée de la copie, fut atteinte peu de temps après de parésies des deux jambes, et bientôt d'une paralysie complète de la cuisse droite.

Rapportant l'histoire de la grande épidémie de Suède de 1911, Batten dit dans son rapport de Londres (Congrès, août 1913) que Josefson a constaté la production de la poliomyélite par un mouchoir et de la broderie.

Ces faits bien singuliers, et d'une extrême rareté, viendraient donc confirmer ainsi les travaux récents qui ont établi que le virus n'est pas trop fragile, et qu'il résiste assez longtemps hors de l'organisme.

V. — **Transmission par les aliments.** — L'eau, le lait, les substances alimentaires ont été mises en cause. Nous savons par les travaux de Landsteiner, Levaditi et Pastia, que le virus poliomyélitique se conserve très longtemps dans l'eau (31 jours) et le lait. Il est plausible qu'une ingestion de ces liquides contaminés puissent conférer la maladie, surtout en ce qui concerne l'eau, depuis que Kling, Pettersson et Wernstedt nous ont appris la présence du virus dans le contenu intestinal, constatation faite également par Flexner, Clarket Dochez; et, par ce fait, on est en droit d'admettre des infiltrations septiques infectant l'eau potable. Néanmoins, l'expérience négative de Levaditi, en plein foyer épidémique (épidémie suédoise de 1912) ne permet pas d'être aussi affirmatif.

VII. — Interprétation des cas épidémiques et des cas sporadiques. — Immunité. — Réactions humorales.

Par ce rapide aperçu des modes de transmission de la maladie de Heine-Medin, nous voyons en résumé, que, seul le contact humain, soit par le malade lui-même, soit par les

porteurs de germe, prend la plus grande part parmi les agents de propagation.

Le fait est facile à saisir en ce qui concerne les foyers épidémiques. Presque toujours, les agglomérations enfantines (crèches, écoles...) marquent le lieu d'origine.

En ce qui concerne les maisons, on a cité des cas où la maladie est apparue successivement pendant 2 ou 3 ans dans un même immeuble (Wickman). On a vu également les nouveaux locataires d'une maison anciennement contaminée, tomber malades à leur tour (Krause).

Mais les épidémies d'écoles sont plus frappantes encore. J. Langer (1) a fait une étude spéciale sur le rôle de l'école comme source de contagion, en se documentant avec ses observations personnelles recueillies au cours de l'épidémie de 1909. Il conclut que les arguments en faveur du rôle contagieux de l'école sont plus probants que ceux invoqués contre, et que, si la poliomyélite atteint fréquemment des écoliers, il ne faut pas en déduire que la poliomyélite a toujours été contractée à l'école. Enfin constatant que les cas sont souvent observés, aussi bien dans une même classe que dans une même famille, Langer affirme qu'il est indispensable de prendre des mesures prophylactiques.

De nombreux schémas d'extension topographique ont été tracés. Wickman donne un graphique fort intéressant de la propagation de l'épidémie poliomyélitique de Trastena. Netter, Plichon et Tinel étudient de même l'extension d'un foyer observé à Créteil. Il est donc incontestable d'admettre que le rôle de l'école est prépondérant comme agent de contamination et de dissémination.

(1) Langer (Graz). La paralysie infantile épidémique et l'école. *Jahrb. f. Kinderheilkunde*, août 1912, p. 143.

La durée de l'incubation ne dépasse pas la semaine en général, et avant que le malade n'ait été signalé et isolé, que de voisins n'a-t-il pas déjà contaminés? Maintenant surtout, qu'il est avéré que le virus s'élimine par les sécrétions naso-buccales et par le contenu intestinal.

Si, à ces données, nous ajoutons que les poliomyélitiques (hommes et singes) peuvent pendant longtemps conserver le virus, après la guérison de la maladie aiguë (Esgood et Lucas, Flexner et Clark), nous pouvons ainsi avec une certaine précision, formuler le mécanisme de la propagation.

Néanmoins, étant donnée l'extrême virulence de l'agent poliomyélitique, comment peut-on s'expliquer que certains membres d'une même famille restent indemnes, alors que quelques-uns seulement sont atteints? Comment se fait-il que jamais à l'hôpital aucun cas de contagion n'ait été relevé de lit à lit? Et que, expérimentalement, jamais une contamination n'ait été enregistrée dans une même cage, de singes inoculés à singes neufs?

Levaditi donne deux hypothèses (1) :

« Ou bien, l'organisme, facilement réceptif, lorsque le microbe est introduit directement dans le système nerveux, l'est sensiblement moins quand ce microbe tend à pénétrer par les voies naturelles (nez, gorge, tube digestif).

« Ou bien, tout en admettant une réceptivité très accusée de ces voies naturelles, l'inconstance de la contamination s'explique par le fait que le virus n'abandonne pas facilement l'organisme malade, et ne se répand pas toujours en quantité suffisante autour du porteur de germe », et il rapporte que la contamination est relativement peu fréquente, ne résidant

(1) Levaditi. *Soc. de Biologie*, avril 1912.

pas dans la non-réceptivité des voies naturelles à l'égard du virus, mais dans l'inconstance de l'élimination du microbe.

Un grand nombre d'individus peuvent donc échapper à cette maladie. Mais en temps d'épidémie, les conditions de contamination et de réceptivité sont tout autres. Les sources de virus disséminent en grande abondance et avec un grand rayonnement le germe poliomyélitique. Le virus recueilli et porté loin du foyer originel, par l'intermédiaire des divers agents de transmission que nous avons étudiés, peut déterminer l'éclosion de cas sporadiques.

Il est indéniable que certaines contrées ont payé un plus lourd tribut à la maladie de Heine-Medin, tandis que d'autres semblent avoir été, sinon épargnées, du moins plus légèrement atteintes. Y a-t-il lieu de faire intervenir ici les conditions climatériques, le genre de vie des individus, et doit-on invoquer la résistance à l'infection diversement offerte par les gens de la campagne ou par ceux de la ville? Ces questions sont encore loin d'être résolues.

L'expérimentation a établi que les singes inoculés ayant survécu à la période aiguë de l'infection, *sont immunisés* contre une nouvelle atteinte.

Levaditi et Landsteiner ont réinoculé sans succès deux simiens dont la maladie datait de 12 et 25 jours. Leiner et Wiesner ont refait cette expérience après 90 jours, sans succès également.

Il est hors de doute, comme l'écrit Levaditi, qu'une première atteinte de paralysie infantile confère aux animaux et très probablement aussi à l'homme une immunité acquise.

D'après Rœmer, les formes frustes ou abortives de la poliomyélite peuvent, elles aussi, engendrer l'immunité. On conçoit l'intérêt de ce fait qui explique l'insensibilité des

sujets ayant présenté des formes atypiques de paralysie infantile.

Mais, cette immunité acquise n'est que passagère, quoique pouvant être de longue durée, et s'épuise avec le temps. Ce qui explique les cas de réinfection. Il a toujours été, de notion classique, d'admettre dans la paralysie infantile la possibilité d'une réapparition des troubles moteurs, de nombreuses années après la première atteinte.

Cette immunité a été constatée dans des contrées entières, éprouvées auparavant par la maladie. Wernstedt a montré dans ses statistiques que l'affection poliomyélitique ne revient pas deux années de suite dans le même endroit (Suède).

Des tentatives de *vaccination* artificielle ont été essayées avec succès chez des singes, selon le procédé que Pasteur a employé dans la vaccination contre la rage ; mais, « les détails d'une méthode d'immunisation sûre et inoffensive ont besoin d'être précisés » (Levaditi).

Le procédé de déviation du complément (méthode de Bordet et Gengou) a été appliqué pour rechercher les anticorps poliomyélitiques. Marthe Wollstein, Rœmer et Joseph, Levaditi et Landsteiner n'ont pu par cette méthode déceler les anticorps dans le sérum ou dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais l'action directe du sérum infecté exercée sur le virus a permis d'établir l'existence d'anticorps microbicides (Landsteiner et Levaditi). Ces auteurs ont démontré que le sérum des singes ayant survécu à la période aiguë de la paralysie infantile et jouissant d'une immunité marquée, détruit dans le tube à essai le virus de cette paralysie.

Cette constatation expérimentale a été portée sur le ter-

rain clinique par MM. Netter et Levaditi (1) qui ont donné ainsi un moyen de diagnostic de la maladie humaine. Cette épreuve de la neutralisation du virus a permis comme nous l'avons signalé, et essayé nous-même, de faire des diagnostics rétrospectifs, et de préciser nos connaissances sur les cas abortifs de la maladie de Heine-Medin.

Le sérum des individus, ayant eu récemment une manifestation poliomyélitique, renferme donc les anticorps capables de neutraliser le virus.

On devine la conclusion pratique qui se dégage de cette constatation, et M. Netter a préconisé une sérothérapie basé sur ces principes; cette nouvelle thérapeutique compte déjà quelques succès à son actif (2). Mais nous devons reconnaître que cette source humaine de sérum anti-poliomyélitique rencontre en pratique de nombreuses difficultés.

(1) Netter et Levaditi. *Soc. de Biologie*, 9 avril 1910 et 21 mai 1910.

(2) Netter, Gendron et Touraine. Sérothérapie de la poliomyélite antérieure aiguë (maladie de Heine-Medin). *Soc. de Biologie*, 29 avril 1911.

Netter. Observation inédite, décembre 1913.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Dans l'étude que nous venons de consacrer au virus poliomyélitique, nous avons signalé quelques constatations expérimentales personnelles sur lesquelles nous n'insisterons pas.

C'est ainsi que nous avons été amené à chercher la présence du virus dans les amygdales et la muqueuse pituitaire à propos de deux cas parisiens. Nous avons, dans les premiers jours de la maladie, placé des tampons dans les narines, et immédiatement après la mort nous avons prélevé aseptiquement les amygdales et les cornets inférieurs, afin de recueillir un matériel virulent pour nos inoculations.

De même, notre attention a été attirée sur la contamination possible des animaux domestiques vivant auprès de l'un de nos malades, sur la présence du virus dans la poussière d'une chambre contaminée.

Ces recherches ne nous ont donné que des résultats négatifs, renouvelant ainsi l'échec des expériences de contrôle entreprises par de nombreux auteurs.

Nous voulons seulement ici rappeler quelques faits *cliniques* et *expérimentaux* que nous avons observés, et qui nous ont conduits parfois à des conclusions qui peuvent présenter un certain intérêt.

CHAPITRE PREMIER

FAITS CLINIQUES

Nous avons eu l'occasion d'étudier personnellement deux cas parisiens mortels sporadiques de la maladie de Heine-Medin. Leurs observations ont été publiées en détail à la Société Médicale des Hôpitaux (1). Nous ne ferons que les résumer brièvement, pour nous laisser mettre en évidence certains points qui leur sont communs, et en déduire quelques conclusions d'ordre clinique et expérimental.

Nous rappelons seulement que notre cas publié le 3 février 1911, permit de recueillir pour la première fois un virus parisien, et d'en étudier les effets par l'inoculation au singe. Jusqu'à cette date, toutes les expériences faites en France et à l'Institut Pasteur de Paris n'avaient été entreprises qu'à l'aide de virus étrangers (autrichien et américain).

(1) Levaditi, Froin et Pignot. Sur un cas parisien de poliomyelite aiguë (maladie de Heine-Medin). Transmission de l'infection au singe. *Soc. méd. des hôp.*, 3 février 1911.

Levaditi, Pignot et Mlle Leonano. Maladie de Heine-Medin : nouveau cas parisien. Étude clinique anatomo-pathologique et expérimentale. *Soc. méd. des hôp.*, 5 juillet 1912.

Obs. I. — Cette observation, qui marque l'origine de nos travaux, a été recueillie le 19 décembre 1910, à l'hôpital Lariboisière, dans le service de notre Maître, M. Tapret.

Il s'agissait d'un jeune homme de 19 ans présentant une forme typique de poliomyélite aiguë. Notre malade, après quelques jours de fatigue et de malaise général fut pris de céphalée, de frissons avec ascension brusque de la température. S'étant levé dans la nuit, il s'est soudainement affaissé sur le sol et n'a pu se redresser.

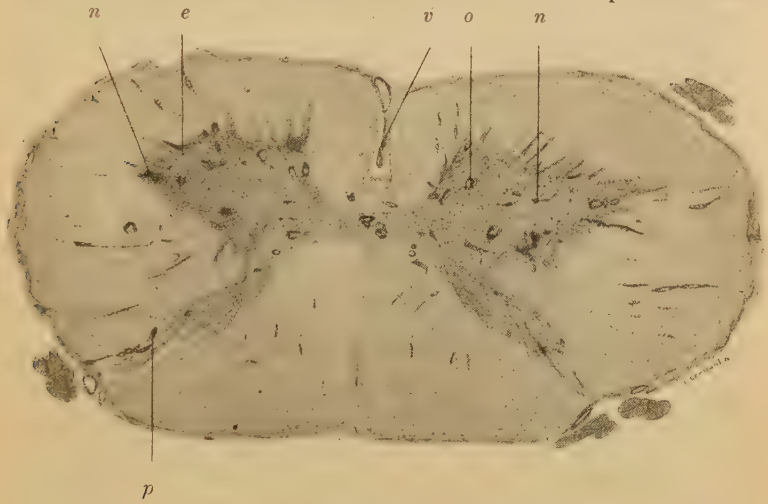

Fig. 1. — Coupe de moelle cervicale.

v, vaisseau du septum antérieur; *e*, corne antérieure; *n*, nodules inflammatoires; *o*, vaisseau de la corne antérieure, entouré d'un manchon de cellules migratrices; *p*, lésion péri-vasculaire dans la corne postérieure.

Amené à l'hôpital quelques heures après, nous constations une paralysie complète et flasque des quatre membres. Abolition des réflexes tendineux, pas de troubles de l'intelligence, ni de la sensibilité, ni des sphincters. La température oscille entre 39° et 39°5; une ponction lombaire donna issue à un liquide limpide, stérile, riche en lymphocytes. Le 3e jour, le malade mourait dans le collapsus cardiaque.

La nécropsie a pleinement confirmé le diagnostic de maladie de Heine-Medin. En dehors des lésions de la poliomyélite, l'examen histologique a permis de découvrir un aspect particulier des

altérations péri-vasculaires au niveau de la moelle épinière, altérations à la fois hémorragiques et inflammatoires, ainsi que des lésions des ganglions rachidiens, *ressemblant à celles de la rage* (Fig. 1, 2, 3).

D'un autre côté, il nous a été possible de *transmettre la mala-*

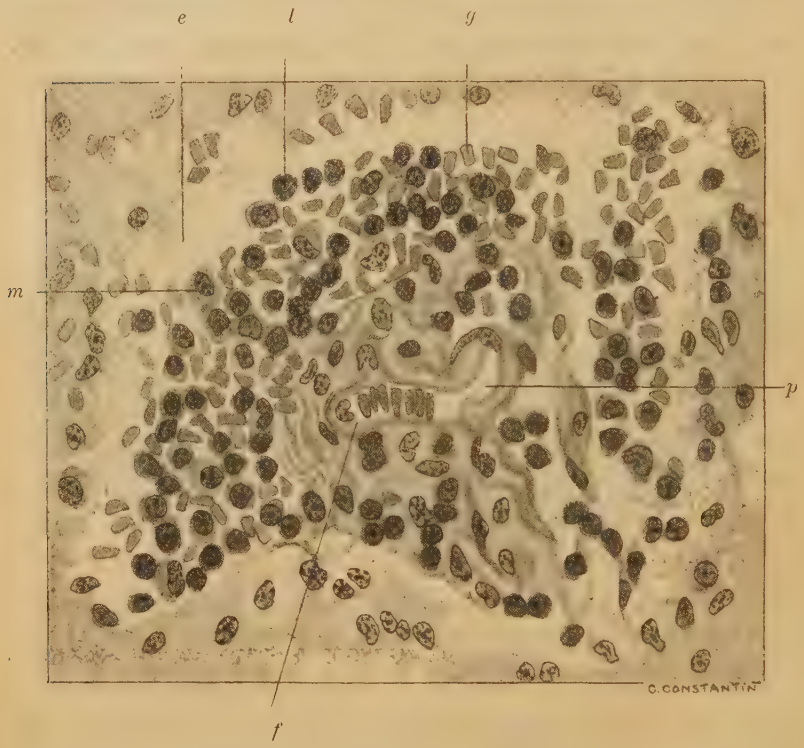

Fig. 2. — Infiltration péri-vasculaire (corne antérieure de la moelle.

v, vaisseau; *f*, endothélium vasculaire; *e*, espace péri-vasculaire; *g*, globule rouge; *l*, lymphocyte; *m*, macrophage.

die à un singe, ce dernier ayant présenté des phénomènes paralytiques et des lésions pareilles à celles que Levaditi, en collaboration avec Landsteiner, a constatées chez les simiens inoculés avec le virus de la poliomyélite (virus de Vienne). Toutefois, nous n'avons pas réussi à conférer la maladie en série chez le singe avec notre virus. Et pourtant, rien de plus facile que cette trans-

mission en série, si l'on s'adresse aux autres virus ayant servi à l'étude expérimentale de la maladie de Heine-Medin (virus Landsteiner-Levaditi, virus Flexner, virus Leiner et Wiesner, virus Rœmer). Il s'agissait très vraisemblablement, dans notre

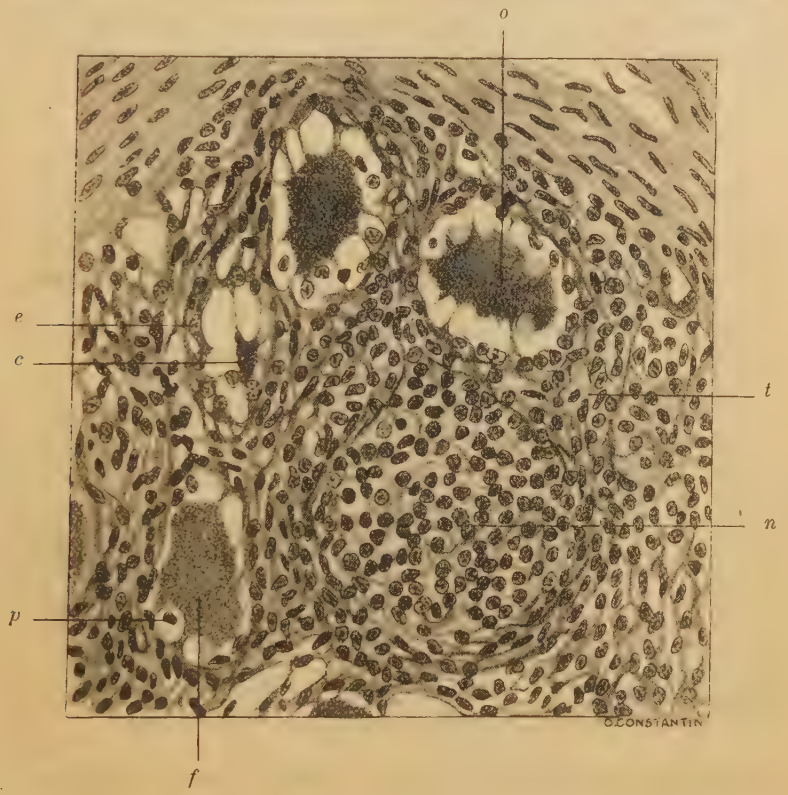

Fig. 3. — Lésions d'un ganglion rachidien.

e, cellule nerveuse; *f*, cellule nerveuse, avec protoplasma déchiqueté et envahi par des mononucléaires (*p*); *c*, cellule nerveuse très altérée [prolifération des éléments capsulaires (*e*)]; *n*, nodule inflammatoire; *l*, infiltration du tissu interstitiel par des mononucléaires.

cas, d'une infection causée par une variété relativement peu virulente pour le singe, du microbe filtrant de la poliomyélite. L'inoculation de 2 lapins fut négative.

Obs. II. — En mars 1912, nous avons suivi un nouveau cas de ce genre dans le service de notre Maître, M. Barth, à l'hôpital Necker.

Un homme de 34 ans, est pris brusquement en bonne santé de phénomènes généraux graves traduisant une infection aiguë : céphalée, fièvre, agitation. De plus, il accuse une violente douleur à la racine des 2 cuisses, irradiant vers les genoux et les pieds.

Fig. 4. — Méninges de la partie antérieure de la moelle lombaire.

v, vaisseau; *p*, leuc. polynucléaire; *m*, gros mononucléaire avec vacuoles protoplasmiques; *l*, lymphocytes; *c*, *m'*, gros mononucléaires ayant englobé des lymphocytes.

Essayant de se lever pour uriner, il s'affaisse au pied de son lit. La paraplégie s'est installée.

Amené à l'hôpital en pleine intelligence, on observe une paralysie totale, flasque des 2 membres inférieurs, abolition complète des réflexes tendineux, mais il présente une anesthésie manifeste de toute la partie du corps située au-dessous de l'ombilic et du relâchement des sphincters.

Le surlendemain, on constate chez le malade une respiration pénible et bruyante; il ne peut remuer les membres supérieurs

et entre bientôt dans le coma. Le 3e jour après l'éclosion des phénomènes paralytiques, le malade succombait; la température axillaire dépassait 40°.

Le liquide céphalo-rachidien, légèrement trouble et sans ten-

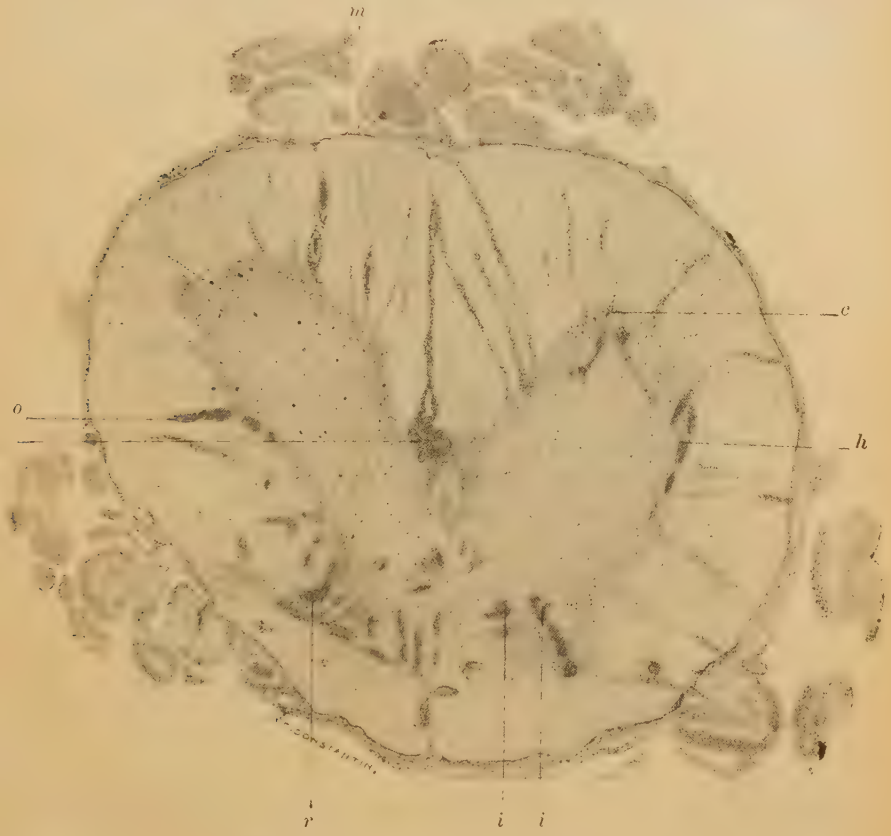

Fig. 5. — Coupe de moelle lombaire.

m, foyer d'infiltration méningée, correspondant à la figure 4; *c*, inflammation de la corne antérieure; *h*, *o*, foyers hémorragiques dans les cordons latéraux; *i*, *i*, *r*, hémorragies périvasculaires au niveau des cornes postérieures et dans les cordons postérieurs; *n*, foyer d'infiltration autour d'un vaisseau de la commissure antérieure.

sion, montra l'absence de tout élément microbien, mais par contre on y trouva de nombreux lymphocytes, et surtout de nombreux gros mononucléaires à noyau rond ou ovalaire, à protoplasma abondant et vacuolaire. Nous reviendrons sur cette importante cons-

tatation cytologique, et nous en donnerons même une photographie microscopique (p. 117).

La nature des lésions nous montra qu'il s'agissait bien d'altérations de poliomyélite aiguë (Fig. 4, 5. 6, 7), mais il nous a été impossible de conférer la paralysie au singe à l'aide de filtrat

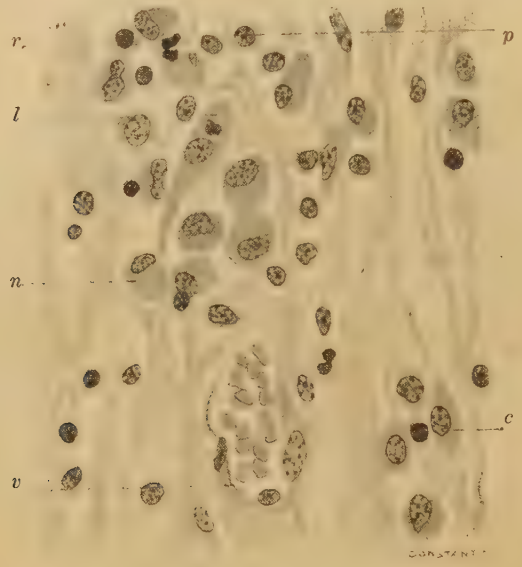

Fig. 6. — Zone d'infiltration autour d'un vaisseau du septum antérieur. (moelle cervicale).

p, lymphocyte; *c*, tissu conjonctif périvasculaire; *m*, *n*, gros mononucléaires; *v*, vaisseau; *l*, mononucléaire fusiforme, avec une inclusion protoplasmique; *r*, polynucléaire.

préparé avec la moelle, l'amygdale ou la muqueuse nasale de notre malade.

Conclusions. — En comparant les détails de nos deux observations, nous nous permettrons de faire quelques remarques :

L'évolution clinique des symptômes de nos malades, *se rapproche du syndrome de Landry*, surtout en ce qui concerne

le deuxième cas. Dans celui-ci, la marche ascendante des phénomènes paralytiques est des plus nettes; la paralysie s'est installée le 8 mars, dans la nuit ; les membres supérieurs ont été pris le 10 mars au matin, mais le malade peut encore remuer la tête et répondre aux questions posées, bien que plus dificilement que la veille. La mort survient le

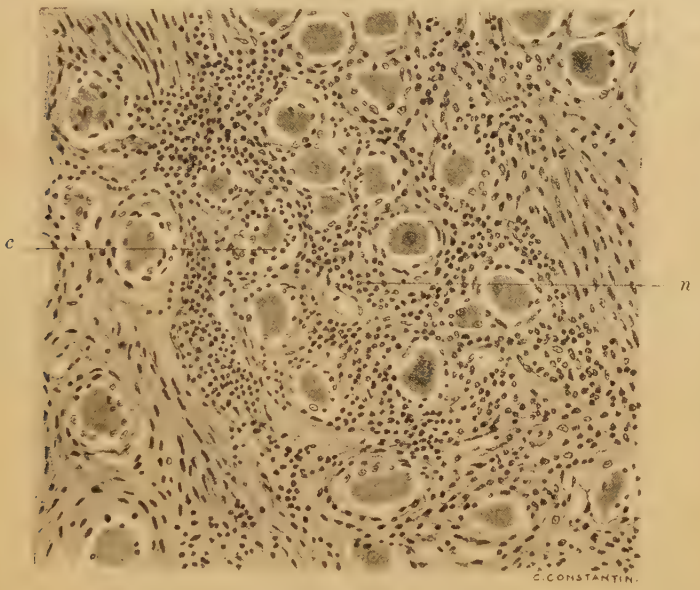

Fig. 7. — Coupe de ganglion rachidien lombaire.

n, infiltration mononucléaire; *c*, cellule ganglionnaire, avec prolifération des éléments capsulaires.

lendemain à midi, dans le coma. Etant donné, que l'examen histologique du système nerveux central met hors de doute la nature poliomyélitique des lésions, ce cas confirme ce que l'on savait déjà (Wickman) au sujet des relations intimes entre certaines paralysies à type ascendant, véritable syndrome de Landry, et la maladie de Heine-Medin.

La topographie des lésions histologiques met en lumière

ce parallélisme entre l'évolution des signes cliniques et celle des altérations du système nerveux central. En effet, la marche ascendante des phénomènes paralytiques correspond à l'inégale intensité de ces altérations dans les divers segments de la moelle, du bulbe et de l'encéphale. Nous avons constaté que les lésions inflammatoires et dégénératives, très accentuées au niveau de la moelle lombaire, sont relativement moins prononcées dans le segment cervical, ainsi que dans le bulbe. Le syndrôme de Landry trouve donc sa raison anatomo-pathologique dans le mode d'évolution et la gravité des altérations de l'axe cérébro-spinal.

Ces deux formes mortelles ont été observées chez des adultes (19 ans et 34 ans).

Ces deux malades ont gardé presque jusqu'à la mort l'intégrité de l'intelligence, et chez eux l'abolition des réflexes tendineux a été constatée. Nous avons relevé quelques troubles de la sensibilité; l'un manifestait une hypéresthésie abdominale très marquée; l'autre présentait une douleur violente, irradiant de la racine des cuisses vers les genoux et les pieds.

Enfin nous n'avons observé aucun signe clinique de réaction méningée, bien que l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien ait montré une lymphocytose abondante.

Ces deux cas sont nettement sporadiques; il nous a été impossible de relever le moindre indice pouvant expliquer une *contagion* possible.

Nos malades ont été pris dans une saison (19 décembre et 9 mars) peu propice à l'éclosion de foyers épidémiques; ils ne s'étaient pas absentés de Paris. Le point de départ de l'infection reste donc obscur. A quelle source ont-ils puisé le virus? Nous pouvons supposer que la contagion a pu

avoir comme origine quelque porteur de germe. Ceci est vraisemblable pour notre 2e malade qui, étant marchand de fleurs ambulant, se trouvait forcément en contact avec des individus habitant les quartiers les plus divers, et dont quelques-uns pouvaient même avoir débarqué de l'étranger. Or, une épidémie à Londres, à Devonshire et Cornwal avait sévi violemment l'été et l'automne précédents.

Nous plaçant au point de vue expérimental, il nous faut interpréter nos échecs de transmission en série au singe.

Dans notre première observation, des fragments de moelle lombaire, dorsale, cervicale et aussi de bulbe sont prélevés aseptiquement le 22 décembre et triturés dans un verre à pied stérile. L'émulsion est délayée dans de l'eau salée isotonique, puis injectée dans le cerveau (0 cm³ 25) et le péritoine (2 centimètres cubes) d'un macacus rhesus n° 73 et d'un macacus nemestrimus n° 12, tandis que le nemestrimus n'a montré aucun trouble morbide, le rhesus a contracté la poliomyélite, après une incubation de onze jours. Voici les symptômes présentés par ce singe :

Le 2 janvier, l'animal paraît malade et offre une légère parésie de la patte droite. Le 3 janvier, paralysie nette du train inférieur, avec prédominance au membre inférieur droit; titubation. Le 4 janvier, mêmes symptômes, mais plus accentués.

L'animal a été sacrifié le 4 janvier, soit deux jours après l'éclosion de la poliomyélite. Nous avons pratiqué un premier passage en nous servant de la moelle et du bulbe du rhesus n° 73; le singe inoculé (rhesus n° 78) n'a montré aucun trouble moteur.

Quant aux lésions décelées chez le singe infecté avec le virus humain, les voici en détail :

Cerveau. — Les vaisseaux sont dilatés et gorgés de sang. En un endroit précis de l'écorce de l'hémisphère gauche, on constate une réaction péri-vasculaire nette, constituée par des éléments mononucléaires. A ce niveau, on observe également un foyer inflammatoire, riche en polynucléaires à noyaux détruits et hyperchromatiques.

Bulbe. — Légère infiltration péri-vasculaire et lésions discrètes en foyer.

Moelle épinière. — *Segment lombaire.* — Les vaisseaux du septum antérieur sont entourés d'une seule couche de cellules à noyau rond, ayant l'aspect de lymphocytes. La substance grise des cornes antérieures est infiltrée par de gros éléments mononucléaires; certains de ces éléments renferment des masses chromatiques rondes, qui sont des noyaux dégénérés de polynucléaires phagocytés. La majorité des cellules nerveuses paraît peu lésée. On découvre toutefois des phénomènes discrets de neuronophagie et surtout des altérations primitives des neurones (état granulaire du protoplasma, déformation des noyaux).

Segment cervical. — Mêmes lésions que dans la moelle lombaire, avec un peu plus d'infiltration péri-vasculaire.

Segment dorsal. — Disparition complète des neurones dans une des cornes antérieures. La substance grise est infiltrée par un grand nombre de polynucléaires, en partie détruits.

Inoculation du virus au lapin. — Nous avons inoculé le virus de provenance humaine à deux lapins (injection intracérébrale de 0 cm³ 25 de la même émulsion qui a servi à l'infection du rhesus n° 73). Un de ces lapins n'a jamais pré-

senté de troubles morbides; le second est mort douze jours après l'inoculation, sans que nous ayons pu constater chez lui des lésions de poliomyélite.

Dans notre 2e observation, nous avons inoculé des fragments de moelle, de muqueuse nasale et d'amygdale qui avaient été placés dans de la glycérine au tiers et conservés à la glacière. Un ensemencement ayant montré que les fragments de moelle épinière n'étaient pas absolument stériles, nous avons renoncé à les injecter tels que, et nous avons pratiqué tout d'abord une infiltration de l'émulsion à travers une bougie de Berkefeld. (On sait que, dans ces conditions, la moelle des singes atteints de poliomyélite expérimentale transmet la maladie typique aux simiens neufs). Le filtrat a été inoculé dans les nerfs sciatiques (0 cm³ 5) et dans le péritoine (4 centimètres cubes) du macacus sinicus n° 377. L'animal a survécu à l'inoculation sans présenter des troubles morbides. Eprouvé plus tard (badigeonnage de la muqueuse nasale, avec du virus poliomyélitique) (virus Londres C), il s'est montré sensible et a succombé à la maladie.

Il nous a donc été impossible de conférer la poliomyélite au singe par le filtrat préparé avec la moelle de notre malade.

Mêmes résultats négatifs pour les filtrats préparés avec l'amygdale et la muqueuse nasale.

Un fait ressort de l'étude expérimentale à laquelle nous avons soumis ces cas : c'est la faible virulence du microbe pour le singe. Or, M. Levaditi a insisté sur la différence nette qui apparaît lorsqu'on compare « les virus parisiens » avec certains virus poliomyélitiques provenant de foyers épidémiques, d'Angleterre en particulier. Avec ces derniers virus, non seulement les singes inoculés prennent la poliomyélite,

mais la transmission en série, par des passages réguliers de singe à singe, se fait avec la plus grande facilité.

Nous ne saurions pourtant incriminer la gravité de nos cas, puisque l'issue mortelle des phénomènes paralytiques s'est faite en quelques jours.

Cet échec de transmission en série ne nous est pas particulier. MM. Widal, Levaditi, Brodin et Mlle Léoneano ont publié le 5 juillet 1912 un cas parisien de poliomyélite aiguë mortel, avec inoculation au singe. Rappelant à ce sujet nos propres expériences, ils comparent leur inoculation positive et leur échec dans la transmission en série, aux constatations que nous avions relatées en février 1911, et ils admettent une atténuation de l'activité pathogène du microbe, lorsqu'il provient d'un cas sporadique.

Plus récemment, MM. C. Intvosch et Turnbull (1) ont signalé une épidémie anglaise atténuée, dans laquelle l'allure clinique témoigne d'une bénignité jusque là inconnue dans cette contrée. De plus, les auteurs attirent l'attention sur la faible virulence de l'agent infectieux; en effet, le virus n'a pas produit d'accident mortel chez le singe, et, par ce fait, se distingue du virus obtenu au cours des épidémies américaine et anglaise. Pour MM. Intvosch et Turnbull, la mortalité que l'on observe chez l'homme, n'est pas due à la qualité du virus, mais à une susceptibilité spéciale de l'individu atteint.

En résumé, nos constatations expérimentales apportent la démonstration que les deux agents pathogènes, celui de la poliomyélite épidémique, et celui de la maladie sporadique, ne diffèrent entre eux, que par le degré de virulence, attendu

(1) Intvosch et Turnbull. *The Lancet*, 22 février 1913.

qu'on ne saurait les distinguer autrement. Les épidémies de poliomyélite sont donc engendrées par un microbe dont la virulence est plus exagérée que celle du microbe de la maladie sporadique.

Quelles sont les causes de ces modifications de virulence? D'après Netter, elles seraient liées vraisemblablement à des influences cosmiques qui tiendraient sous leur dépendance l'allure variable des maladies épidémiques.

Démonstration expérimentale de l'existence d'une méningite simple sans paralysie provoquée par l'agent poliomyélitique.

Nous avons insisté sur la difficulté du diagnostic clinique dans l'étude que nous avons faite des formes méningées de la maladie de Heine-Medin. Aussi, devant le grand nombre de syndromes méningés de nature indéterminée, apparus depuis quelques années tant en France qu'à l'étranger, nous avons essayé d'apporter la preuve expérimentale (1) de l'hypothèse si justifiée de M. Netter.

Nos études expérimentales ont porté uniquement sur les cas de syndrome méningé avec ictère, représentés par trois des malades qui ont fait l'objet de la communication de MM. Guillain et Ch. Richet fils (2).

Ces auteurs avaient observé, presqu'à la même époque, chez 4 malades une affection fébrile, se caractérisant spécia-

(1) Jean Pignot. Etude expérimentale sur une maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé, syndrome Guillain-Richet. — Ses rapports avec la maladie de Heine-Medin. *Soc. méd. des hôp.*, 7 novembre 1913.

(2) Guillain et Ch. Richet fils. Etude sur une maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé. *Soc. méd. des hôp.*, 28 octobre 1910.

lement par un ictère et un syndrome méningé; cette affection, identique chez les 4 sujets, ne rentrait pas jusqu'alors dans le cadre nosologique classique, ni des maladies des méninges, ni des maladies du foie.

Le début de l'affection est en général brusque; il se fait par de la céphalée violente, de la rachialgie, des courbatures, une élévation thermique; à la période d'état, on constate des signes méningés et des signes hépatiques. A ces signes primordiaux, s'ajoutent des symptômes digestifs, urinaires, cardiaques.

Le syndrome méningé se caractérise par de la céphalée, le signe de Kernig, la raideur de la nuque, le nystagmus, la raie vaso-motrice. Chez tous les malades, MM. Guillain et Ch. Richet fils, ont noté la diminution ou l'abolition des réflexes rotuliens. La ponction lombaire a montré un liquide hypertendu avec une grosse réaction mixte à polynucléaires et à mononucléaires. Jamais, par coloration, ni par ensemencement, ni par inoculation, ils n'ont rencontré de microbes.

L'ictère se montre intense, chez leurs sujets, avec des colorations des matières fécales, cholémie, cholurie. Cet ictère dure quelques jours.

Aux signes méningés et hépatiques s'ajoutent des phénomènes infectieux (hyperthermie, leucocytose à polynucléaires), de l'albuminurie constante, mais transitoire, de l'hypertension artérielle, de l'asthénie. L'hémoculture sur milieux aérobies et anaérobies est négative.

Au début de la maladie, l'état général a des apparences graves, mais rapidement il s'améliore; la période fébrile ne dure que 6 à 11 jours. Tous les 4 malades ont guéri sans aucune complication viscérale, sans aucune séquelle nerveuse.

Grâce à l'obligeance de M. Ch. Richet fils, nous avons pu retrouver la trace de trois de ces malades, aujourd'hui en parfaite santé, et nous nous sommes efforcés de voir si le syndrome pouvait se rencontrer ou non dans le cadre de la maladie de Heine-Medin.

Selon la méthode de la neutralisation du virus de la maladie de Heine-Medin, exposée par MM. Netter et Levaditi, nous avons pris le sang de trois des malades de MM. Guillain et Ch. Richet fils et avons cherché si leur sérum pouvait neutraliser un des virus les plus actifs que M. Levaditi a bien voulu mettre à notre disposition.

Expérience. — Quatre singes, neufs, furent inoculés, le 20 juillet 1913.

Le macacus sinicus 237 servit de témoin.

Le macacus cynomolgus 823 servit pour le malade N° 1.

Le macacus cynomolgus 492 servit pour le malade N° 2.

Le macacus cynomolgus 493 servit pour le malade N° 3.

Nous pouvons résumer notre protocole d'inoculation par le tableau suivant :

Nous avons injecté toujours la même quantité de liquide : 0 cm³ 5 intracérébral, 1 cm³ 5 intrapéritonéal, et nous avons fait les dilutions suivantes :

Sinicus 237 (témoin).

1 cm³ 1/2 de virus filtré sur papier.

1 cm³ 1/2 de sérum physiologique.

Cynomolgus 823 (malade N° 1).

1 cm³ 1/2 du virus filtré.

1 cm³ 1/2 du sérum du malade N° 1.

Cynomolgus 492 (malade N° 2).

1 cm³ 1/2 du virus filtré.

1 cm³ 1/2 du sérum du malade N° 2.

Cynomolgus 493 (malade N° 3).

1 cm³ 1/2 du virus filtré.

1 cm³ 1/2 du sérum du malade N° 3.

Le singe témoin sinicus 237 a été pris au bout de six jours de phénomènes paralytiques et est mort le 28 juillet, c'est-à-dire huit jours après l'inoculation.

Des trois autres singes, l'un, le cynomolgus 823, est encore vivant aujourd'hui et n'a présenté aucun trouble.

Les deux autres cynomolgus sont morts.

Le cynomolgus 492 est mort sans aucun phénomène d'excitation ou de paralysie le 1er septembre, c'est-à-dire quarante-et-un jours après l'inoculation.

Le cynomolgus 493 est mort le 2 août, treize jours après l'inoculation.

L'autopsie de ces trois singes n'a montré aucune lésion macroscopique des organes.

L'examen du sang pratiqué dans les premiers jours qui ont suivi l'inoculation a montré chez tous une leucocytose ne dépassant jamais 16.000, moins marquée chez le singe témoin. Mais aucun d'eux n'a présenté de leucopénie.

L'examen histologique vérifié par M. Levaditi, qui a bien voulu suivre avec nous de très près cette étude expérimentale, a permis de constater chez le singe témoin sinicus 237 et chez le cynomolgus 493 correspondant au malade N° 3, des lésions très nettes de poliomyélite au niveau des cornes antérieures de la moelle et des ganglions rachidiens.

L'autre cynomolgus 492 n'a présenté aucune altération poliomyélitique.

Tel est le résultat de notre expérience qui nous permet, de conclure avec toute l'autorité que donne la réaction de neutralisation du virus poliomyélitique que, sur les trois malades de MM. Guillain et Ch. Richet fils, deux au moins présentaient, au moment de l'expérience (Juillet 1913), c'est-à-dire 35 mois après leur maladie, des anticorps poliomyélitiques dans leur sérum.

Quant au troisième malade (Obs. III), le retard constaté

dans l'évolution de la poliomyélite chez le singe inoculé avec le mélange de virus et de sérum fait supposer qu'il possédait également des anticorps de poliomyélite, moins actifs cependant que chez les deux autres malades.

Conclusion. — Nous avons donc fourni la preuve que certaines méningites simples (non suivies de paralysie) peuvent être l'expression clinique d'une infection par le virus poliomyélitique, et nous avons soumis à la Société médicale des hôpitaux le 7 novembre 1913, cette opinion : que la maladie isolée sous le nom de syndrome de MM. Guillain et Ch. Richet fils, ne doit pas être classée à part, mais au contraire, mérite d'être envisagée comme une forme clinique de la maladie de Heine-Medin.

M. Netter est venu confirmer, par des faits à l'appui, l'interprétation que nous avions donnée de nos expériences.

Des constatations comparables ont été faites par de nombreux auteurs.

Flexner et Lewis, 28 mai 1910.

Anderson et Frost, en mars 1911 notent, l'immunité de singes inoculés avec le mélange de virus et de sérum de sujets ayant eu une poliomyélite ou une polio-encéphalite. Ils voient au contraire mourir le singe infecté avec le mélange de virus et de sérum de sujets normaux.

Dans son livre paru en 1911, Rœmer rapporte des faits analogues ; il retrouve la propriété neutralisante du sang chez des sujets dont la paralysie remontait à 8, 10 mois, 6 ans et même 32 ans, et constate l'absence des mêmes propriétés dans le sang des nouveau-nés et des sujets sains.

M. Netter signalait encore les Mémoires récents de

Peabody, Draper et Dochez, de Levaditi et Kling, et affirmait que notre expérience établissant la présence de principes neutralisants dans le sérum de sujets guéris, implique que l'affection antérieure de ces sujets était due au virus de la poliomyélite. (Netter, *Soc. méd. des Hôp.* 14 nov. 1913).

CHAPITRE II

FAITS EXPÉRIMENTAUX

I. — **Recherche du virus dans le système circulatoire, lymphatique, nerveux, aux différents stades de l'infection.**

A. — **Période d'incubation** (*4e jour*).

Expérience I. — Nous nous sommes posé le problème suivant :

Peut-on à un moment donné, retrouver le virus poliomyélitique *dans le sang* d'un singe infecté par badigeonnage de la muqueuse nasale, ce mode d'infection se rapprochant le plus de la contamination humaine? Nous avons essayé également de déceler la présence du virus *dans le liquide céphalo-rachidien*, *dans le système lymphatique* (ganglions mésentériques) et à *l'endroit même de l'inoculation*.

Cette recherche expérimentale était faite à un stade de la maladie où le virus peut déjà être dans le système nerveux central.

Le cynomolgus 440 est infecté le 4 janvier 1912, en badigeonnant les narines avec une émulsion épaisse de moelle virulente.

Le 8 janvier (c'est-à-dire le 4e jour après l'inoculation), l'animal est sacrifié, par saignée totale à la carotide.

Le *sang* est reçu dans des tubes paraffinés, sans défibrination, et nous l'injectons immédiatement à la dose de 0 cm³ 40, dans le péritoine d'un cynomolgus A.

Ce cynomolgus A n'a présenté aucun trouble morbide.

Expérience II. — Avant de sacrifier ce même cynomolgus 440, nous lui avions lavé la *gorge* et le *nez* avec 50 cm³ d'eau salée. Cette eau de lavage est filtrée, et le filtrat est inoculé au macacus cynomolgus 817 à la dose de 0 cm³ 5 dans le cerveau et de 42 cm³ dans le péritoine.

Ce cynomolgus 817 a résisté à l'infection.

Expérience III. — Le *liquide céphalo-rachidien* du même cynomolgus 440 est injecté à la dose de 0 cm³ 75 dans le cerveau du macacus cynomolgus 825.

Ce dernier n'a présenté aucune réaction.

Expérience IV. — Le *bulbe*, la *moelle*, le *bulbe olfactif* du cynomolgus 440, ont été triturés, puis inoculés au macacus rhesus 835, à la dose de 0 cm³ 5 dans le cerveau et de 23 cm³ dans le péritoine.

Le rhesus paraît malade le 5ᵉ jour de l'inoculation et meurt le 8ᵉ jour (le 18 janvier), sans paralysie et sans aucune lésion poliomyélitique.

Expérience V. — Les *ganglions mésentériques* ont été triturés dans 30 cm³ d'eau physiologique et centrifugés. Le centrifugat est inoculé au macacus rhesus 834. Nous injectons 1 cm³ dans le nerf sciatique gauche et 15 cm³ dans le péritoine.

Nous n'avons déterminé aucune infection.

Conclusions. — Cette suite d'expériences nous montre que le virus ne peut être décelé ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans les ganglions mésentériques, ni même au lieu d'inoculation, bien avant l'éclosion des phénomènes paralytiques, l'expérience ayant été faite le 4ᵉ jour de la période d'incubation.

Quant à la présence du virus dans le sytème nerveux central, elle reste douteuse, puisque l'animal inoculé est mort

trop tôt, 8 jours après l'injection du matériel virulent, sans présenter de phénomènes de paralysies, ni de lésions typiques de poliomyélite.

B. — **Période de début** (*8e jour*).

Nous avons refait la même série d'expérience à un stade plus avancé de la maladie.

Le macacus cynomolgus 441 est infecté comme le précédent, par le badigeonnage de la muqueuse nasale, le 4 janvier 1912. Huit jours après, le 12 janvier, l'animal est pris d'agitation. Il crie et présente du ptosis de la paupière supérieure gauche. Il tombe quand il saute, mais n'a pas encore de paralysies, ni même de parésies. On note seulement une titubation et quelques tremblements qu'il est fréquent de rencontrer quelques heures avant l'apparition des phénomènes paralytiques.

Expérience I. — Le cynomolgus est sacrifié, le jour même (12 janvier) et, aussitôt le *sang* est pris dans la carotide et injecté immédiatement au cynomolgus 823, à la dose de 15 cm³ dans le péritoine. L'animal n'a présenté aucun trouble.

Expérience II. — Comme pour l'expérience faite le 4e jour à la période d'incubation, nous avons recueilli, filtré sur Berkefeld, et inoculé *l'eau de lavage du nez et de la gorge* avant de sacrifier le cynomolgus 441. L'inoculation a été faite au cynomolgus 816, à la dose de 0 cm³ 5 dans le cerveau et de 35 cm³ dans le péritoine. L'animal a résisté à l'infection.

Expérience III. — Le *liquide céphalo-rachidien* est recueilli et injecté comme précédemment au macacus rhesus 447. Ce dernier n'a présenté aucun signe d'infection.

Expérience IV. — La *moelle*, le *bulbe entier*, émulsionnés, puis injectés au macacus rhesus B, à la dose de 0 cm³ 8 dans le cerveau, et de 24 cm³ dans le péritoine.

Le 20 janvier, c'est-à-dire 8 jours après l'inoculation, l'animal présente une paralysie faciale droite, et une paralysie de la jambe droite. Le 21, il meurt paraplégié.

L'examen histologique a permis de constater les lésions typiques de la poliomyélite aiguë.

Expérience V. — Les ganglions mésentériques, émulsionnés dans 20 cm³ d'eau salée, déposés 2 heures à la glacière, sont inoculés au macacus rhesus C. Nous avons injecté 1 cm³ dans le nerf sciatique gauche, et 10 cm³ dans le péritoine.

Aucune trace de réaction chez l'animal.

Conclusions. — Cette deuxième série d'expériences nous permet d'affirmer qu'au moment du début de la maladie, tout proche de l'éclosion des phénomènes paralytiques, le virus poliomyélitique peut être décelé seulement dans le *système nerveux* central, mais on ne le trouve ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans les ganglions mésentériques, ni au lieu même de l'inoculation.

II. — Le sang et le liquide céphalo-rachidien à la période initiale de la maladie de Heine-Medin.

1. — **Le sang.** — L'examen du sang a été pratiqué systématiquement aux différentes phases de la maladie; mais les auteurs qui cherchaient par cette méthode, la possibilité d'un diagnostic précoce de la poliomyélite, n'ont trouvé que des résultats contradictoires.

Müller, Krause ont attiré l'attention sur une leucopénie qui serait caractéristique de la période fébrile préparalytique.

Cette constatation a suscité de nombreuses recherches. La Fetra (New York), Zappert, Wiesner et Liener (1), Broughton-Alcock (2). Hammon et Sheppard (3), Peabody, Draper et Dochez (4) ont étudié cette question.

Ces derniers rappellent les constatations contradictoires de Muller (leucopénie dans 15 cas), de la Fetra (leucocytose dans 6 cas), de Gay et Lucas (leucopénie avec lymphocytose chez les singes en expérience, mais non retrouvée chez les enfants poliomyélitiques), et ils donnent le résultat de leur enquête personnelle portant sur 59 cas.

Eliminant la leucocytose digestive, ils ont pratiqué l'examen du sang avant les repas, et ont résumé leurs constatations en tableaux, selon l'âge du malade et selon le nombre de jours de maladie.

Dans un cas seulement ils ont noté une leucopénie manifeste, et partout ailleurs une leucocytose avec augmentation des polynucléaires et diminution des lymphocytes.

Nous-même avons essayé de surprendre le changement de la formule leucocytaire sur 15 singes inoculés pour nos expériences, et sur un rhesus atteint de poliomyélite chronique. Ce dernier nous a donné une leucopénie très nette, — 3.800 à 4.200, — que nous avons vérifiés à plusieurs jours d'intervalle. Mais nous n'avions pas eu l'occasion de pratiquer l'examen du sang chez ce même rhesus avant l'inoculation : ce qui nous

(1) Zappert, Wiesner et Liener. *Stud. über die Heine-Mediniche Krankheit* (1911), Deuticke, Leipzig et Vienne (p. 97(.

(2) Broughton, Alcock. Examen du sang pendant la période d'incubation de la poliomyélite aiguë chez les singes. *Soc. de Biol.*, séance du 4 mai 1912, T. LXXII, p. 713.

(3) Hammon et Sheppard. *Monthly Bulletins of the Massachusetts Stade Beard of Health*, for 1911, Boston 1912.

(4) Peabody, Draper et Dochez. A clinical study of aoute poliomyelitis. *Monographs of the Rockfeller Institute for Medical Research*, n° 4, juin 1912 (New-Yorck).

empêche d'être affirmatif. Néanmoins, nous ferons remarquer, que normalement, les *singes neufs*, examinés par nous, présentaient entre 9 et 10.000 globules blancs par millimètre cube.

Tous les autres singes ont été suivis par nous, pendant 7 jours de suite, en moyenne, après l'inoculation, et nous avions fait 2 jours avant, deux numérations de contrôle.

L'examen a toujours été fait vers 3 heures de l'après-midi, les animaux prenant leur repas une fois seulement par jour, à 4 heures.

Or, malgré toutes ces précautions, dans aucun cas, nous n'avons noté une leucopénie appréciable. Tout au contraire, si nous devions conclure de nos expériences, nous affirmerions une leucocytose légère, atteignant parfois 20.000 et ne se manifestant qu'à partir du 3e ou 4e jour de l'inoculation.

Le pourcentage de nos lames nous a plutôt démontré une prédominance de polynucléaires neutrophiles, et parfois une légère éosinophilie, mais qui existait déjà avant l'inoculation et qui ne s'est pas modifiée les jours suivants. (Les mêmes constatations ont été faites par Broughton-Alcock).

II. — **Le liquide céphalo-rachidien.** — Si l'examen bactériologique, la culture et l'inoculation du liquide céphalo-rachidien n'ont donné que des résultats négatifs, les examens physique, chimique et cytologique de ce liquide ont permis de faire quelques constatations du plus haut intérêt.

Dans la majorité des cas, la ponction lombaire donne issue à un liquide clair, hypertendu.

Une augmentation très notable de l'albumine, un abaissement léger des chlorures, plus marqué du sucre : telle est

résumée, la formule chimique de la réaction méningée poliomyélitique, et en cela, elle ne diffère pas du type chimique des méningites aiguës (1).

L'examen cytologique établit presque toujours l'existence d'une lymphocytose rachidienne (Guinon), alors même que les symptômes méningés ont fait totalement défaut (notre première observation clinique en est un exemple). Parfois, tout au début de l'infection, on peut noter une légère polynucléose, mais qui bientôt cède à une abondante lymphocytose.

Nous voulons insister ici sur la présence, dans le liquide céphalo-rachidien, de très gros éléments mononucléaires à protoplasma abondant, et dont le noyau volumineux est relativement pauvre en chromatine.

Ces cellules renferment des inclusions rondes et très chromatiques. Nous pensons, avec M. Levaditi, qu'il s'agit là de lymphocytes dégénérés, phagocytés par les gros éléments mononucléaires.

Nous avons décelé les mêmes éléments sur des coupes de moelle au niveau de la réaction inflammatoire qui entourait les racines antérieures et postérieures, ainsi que dans les espaces lymphatiques qui entourent les vaisseaux de la substance blanche de la moelle (septum antérieur).

Les deux figures 4 et 6 provenant des examens histologiques de notre deuxième observation (2), dont nous avons donné le résumé, montrent bien la présence de ces grosses cellules mononucléaires avec leurs inclusions.

(1) Anglada et Mestrezat. L'examen chimique du liquide céphalo-rachidien, envisagé dans ses applications cliniques immédiates. *Journal méd. franç.*, 15 mai 1913, n° 5.

(2) Levaditi et Pignot, Mlle Leoneano. Maladie de Heine-Medin, nouveau cas parisien. Etude clinique anatomo-pathologique et expérimentale. *Soc. méd. des hôp.*, 5 juillet 1912.

Nous présentons, en outre, une reproduction d'un des étalements du liquide céphalo-rachidien où la simple constatation de ces gros éléments cellulaires noyés au milieu d'une lymphocytose abondante, permet de préciser un diagnostic qui, jusque là, était resté incertain.

III. — **Phénomènes de neuronophagie.** (1)

L'existence du phénomène de la neuronophagie dans la poliomyélite aiguë a été signalée par la plupart des auteurs qui ont étudié l'anatomie pathologique de cette infection chez l'homme. Les détails du processus phagocytaire qui préside à la destruction des neurones moteurs de la moelle et des centres bulbo-protubérantiels ont été précisés surtout par Forsner et Sjövall (2) et par Wickman (3). Mais, avant l'ère toute récente de l'expérimentation, il était impossible de suivre pas à pas l'évolution de la neuronophagie, les matériaux humains se prêtant mal à ce genre de recherches. Il en fut autrement lorsque la transmission de la paralysie infantile au singe permit le prélèvement des pièces à tous les moments de l'infection; la neuronophagie fut alors suivie depuis le stade initial jusqu'à sa phase terminale, marquée par l'anéantissement total de la cellule nerveuse.

En procédant de la sorte, Levaditi a montré, avec Landsteiner (4), que le processus évolue en deux temps. Le neurone commence par présenter des signes nets de dégénérescence, se traduisant par des altérations à la fois nucléaires et proto-

(1) Levaditi et J. Pignot. La neuronophagie dans la poliomyélite. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1914, nº 5., p. 509.

(2) Forsner et Sjövall. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1907.

(3) Wickman. *Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde*, 1910, t. XXXVIII, p. 396.

(4) Landsteiner et Levaditi. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1910, nº 11, p. 833.

plasmiques. Ensuite, il est envahi par des cellules migratrices, la plupart d'origine sanguine, polynucléaires et macrophages. Ces éléments achèvent la destruction de la cellule nerveuse. Les polynucléaires, qui arrivent les premiers, s'insinuent dans le cytoplasma, y creusent des cavités et s'entourent d'une zone claire, paraissant dénoter une action lytique exercée par les ferments leucocytaires sur le protoplasma. Les macrophages apparaissent le plus souvent vers la fin du processus; ils semblent parfaire l'œuvre destructrice des polynucléaires, en réalisant la résorption des détritus nucléo-protoplasmiques. Ces données nous ont fait admettre que la pullulation du virus dans la cellule nerveuse, cause première de la dégénérescence du neurone, détermine un appel chimiotaxique sur les polynucléaires. Ceux-ci doivent exercer une double fonction : l'englobement phagocytaire du microbe et l'histolyse de la cellule nerveuse. Par contre, les macrophages, dont le rôle dans la résorption des tissus est bien connu, arrivent vers la phase terminale du processus pour achever la résorption de ce qui fut le neurone moteur.

Cette résorption des détritus nucléo-protoplasmiques par les cellules migratrices, Levaditi l'admettait comme tous les auteurs qui ont eu à s'occuper de la neuronophagie; mais, comme la plupart d'entre eux, il n'apportait aucune preuve directe. En effet, pour désigner le phénomène par le terme « neuronophagie », pris à la lettre, il faut déceler, dans le protoplasma des polynucléaires ou des macrophages qui envahissent le neurone, des produits bien définis, ayant fait partie intégrante de ce neurone. Or, par les méthodes employées alors, il était impossible de faire une telle constatation.

C'est là une question d'ordre général qui intéresse le pro-

blème de la neuronophagie dans son ensemble. Levaditi l'a traitée dans une note présentée récemment à la Société de Biologie (1). Il a insisté, d'une part, sur ce que le terme de neuronophagie contient de vague, tant qu'on n'aura pas décelé dans les neuronophages des parties intégrantes de la cellule nerveuse et d'autre part sur la tendance que l'on montre à englober dans la neuronophagie proprement dite des phénomènes qui nous paraissent comporter une tout autre interprétation. Levaditi en a ainsi dégagé le processus de la *neurathrepsie*, atrophie primaire du neurone, par suite d'une assimilation défectueuse, et hyperplasie consécutive des cellules satellites, sans phagocytose proprement dite. Ce phénomène est à rapprocher de ce que l'on voit dans la vieillesse [Pugnat, Metchnikoff (2)] et existe fréquemment dans les ganglions spinaux cultivés *in vitro* [Marinesco et Minea (3), Levaditi (4)].

Parmi les auteurs qui ont soutenu la réalité de la neuronophagie, englobement proprement dit des débris du neurone par les éléments migrateurs, nous citerons, en premier lieu, Manouélian (5). Ce chercheur s'est servi, comme matériel d'étude, de tissu nerveux rabique et y a découvert des processus qui, à notre avis, ne laissent aucun doute sur cette phagocytose de la cellule nerveuse. En effet, plus d'une fois, il a décelé, par une technique spéciale, des granulations pigmentaires dans les éléments migrateurs et les cellules satellites, granulations qui avaient appartenu à la cellule nerveuse.

(1) Levaditi. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1914, t. LXXVI, p. 474,
(2) Metchnikoff, Mesnil et Weinberg. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, nº 12, p. 912.
(3) Marinesco et Minea. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1913, t. LXXV p. 202.
(4) Levaditi. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1913.
(5) Manouélian. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, t. XX, p. 859.

Il n'en est pas moins vrai, cependant, que cette preuve en faveur de la réalité de la neuronophagie pourrait, à la rigueur, être discutée, attendu que les particules, supposées phagocytées, étaient de nature pigmentaire. Or le pigment, étant un produit assez généralisé dans l'organisme, peut apparaître à la fois dans le neurone et dans les cellules satellites. De fait, une telle objection a été formulée par Marinesco. Dans sa monographie sur *La cellule nerveuse* (1), cet auteur s'exprime ainsi à ce propos :

« Il est vrai que M. Manouélian a soutenu dernièrement que la présence du pigment à l'intérieur des cellules satellites proliférées autour des cellules des ganglions spinaux serait une preuve indiscutable en faveur de la neuronophagie exercée par ces cellules. A cette constatation de M. Manouélian, qui est exacte, je pourrais faire observer qu'on rencontre du pigment dans les cellules satellites, dans les états pathologiques les plus divers. Puis, Castelli a montré que les cellules satellites peuvent absorber des granulations d'encre de Chine tout comme les cellules nerveuses, du reste. De son côté, Alzheimer a soutenu aussi la même opinion pour le pigment. Il en résulte que l'existence du pigment dans les cellules satellites, soit dans la rage, soit dans d'autres maladies, ne constitue pas une preuve indéniable que ce pigment provient de la digestion des cellules nerveuses. »

Pareille objection ne saurait être adressée aux constatations que nous désirons exposer dans ce Mémoire. Nos études sur l'histologie pathologique, de la poliomyélite expérimentale du singe, faites, avec M. Levaditi et au début, en collaboration avec Mlle Léoneano (2), nous ont permis de saisir

(1) Marinesco. *La cellule nerveuse*, t. II, p. 483, Paris, Doin.
(2) Ces constatations ont été mentionnées en 1912 par Levaditi (*Biologica*).

sur le fait l'englobement des parties intégrantes des neurones par les phagocytes, dans des conditions appelées à entraîner la conviction des plus sceptiques. Il s'agit de *la phagocytose des granulations oxyphiles des cellules nerveuses des ganglions spinaux par les polynucléaires et les macrophages qui envahissent le protoplasma de ces cellules.*

Un mot, tout d'abord, sur *les caractères et la distribution de ces granulations.*

D'après Marinesco (1), les granulations en question ont été vues, par Lévi (2) dans les cellules des ganglions lombaires du lapin. Sur des préparations colorées par la fuchsine acide et le vert de méthyle, les *granulations fuchsinophiles* de Lévi apparaissent teintes en rouge et sont agglomérées en amas vers un des pôles de la cellule. Le repos ou l'activité de ces cellules paraissent exercer une influence manifeste sur la quantité, le volume et la distribution de ces granulations. Held (3) décèle des grains analogues dans les cellules de Purkinje, les cellules radiculaires motrices et pyramidales, grains disposés dans le réticulum du spongioplasma ou dans ses mailles; il les appelle *neurosomes*.

En 1899, Marinesco (4) colore des coupes de ganglions spinaux humains par le procédé de Romanowski et découvre dans les cellules ganglionnaires des granulations teintes en rouge-rubis; ces constatations sont confirmées par Marburg (5) et par Bruckner (6) (ganglions sympathiques). Enfin, Olmer (7) décrit des formations analogues dans les cellules du *locus cæruleus*, se colorant par les couleurs basiques, mais retenant aussi la fuchsine acide.

Dans sa monographie déjà citée, Marinesco décrit en détail ces formations granulaires oxyphiles, ou plutôt *oxyneutro-*

(1) Cf. pour la bibliographie, Marinesco, *La cellule nerveuse*, t. I, *loc. cit.*
(2) Lévi. *Riv di Patholog. nerv. et mentale*, 1896, n° 5.
(3) Held. *Arch. für Anat. und Physiolog.*, 1897.
(4) Marinesco. *Revue neurologique*, 1899, n° 20.
(5) Marburg. *Arb. aus dem Neurolog. Institut*, 1902.
(6) Bruckner. *Structura simpaticului*, thèse de Bucarest, 1901.
(7) Olmer. *Rech. sur les granulations de la cellule nerveuse*, Lyon, 1901.

philes, comme il les appelle. Elles apparaissent en plus grand nombre dans les cellules des ganglions lombaires, se colorent par les colorants acides et neutres (Ehrlich, Biondi) et se montrent de préférence dans les éléments cellulaires les plus volumineux. Parfois, surtout dans les cellules en état de chromatolyse, les granulations oxyneutrophiles apparaissent disposées le long des filaments du réseau achromatique. Le plus souvent, elles forment des colonies à l'un des pôles de la cellule et sont mélangées à des grains pigmentaires.

D'après nos constatations, les ganglions rachidiens du singe (*Mac. cynomolgus* et surtout *M. rhesus*) abondent en cellules renfermant des granulations oxyphiles. On peut les mettre en évidence en colorant les coupes par le procédé suivant, méthode de Mann, légèrement modifiée :

Méthode. — Pièces fixées au formol (10 : 100), coupes à la paraffine. Xylol, alcool absolu, eau. On place les coupes dans le bain suivant :

Bleu de méthyle, à.	1 p. 100	20 cm³.
Éosine, à	1 p. 100	20 —
Eau distillée.		50 —

Séjour pendant deux à trois heures à 38°. Lavage rapide à l'eau. Les coupes sont maintenues jusqu'à ce qu'elles prennent une teinte rubis, dans le bain suivant :

Alcool absolu		30 cm³.
Solution aqueuse de soude, à.	1 p. 100	20 gouttes.

Lavage rapide à l'alcool absolu. On plonge les coupes, jusqu'à ce qu'elles deviennent nettement bleues, dans le bain suivant :

Alcool absolu.	30 cm³.
Acide acétique cristallisable. . .	1 petite goutte.

Lavage à l'alcool absolu, xylol, baume.

Constatations (v. planche).

A l'état normal, un grand nombre de cellules nerveuses des ganglions rachidiens (de préférence lombaires) renferment, chez le singe, des granulations qui se colorent en rouge vif par cette méthode. Les figures 1 et 3 représentent deux cellules de type différent au point de vue de la répartition des granulations.

Fig. 1. — Le noyau (*n*) est au centre du neurone; *s*, cellules satellites, *h*, hématie. Le cytoplasma, *c*, renferme un grand nombre de granulations rouges, de volume égal, rondes ou légèrement ovalaires; ces granulations sont accumulées en amas, en haut et à droite de la cellule.

Fig. 3 — *s*, cellule satellite; *c*, cytoplasma. Les granulations (*r*) ont une disposition « *en rosace* ». Elles forment des groupes de 4 à 6, sont disposées en cercle et occupent le centre d'une vacuole claire.

Au début du processus de la neuronophagie, les éléments migrateurs, en nombre relativement restreint, envahissent le protoplasma de la cellule. La *figure 5* montre le cytoplasma (*p*) contenant des granulations oxyphiles, et en *l*, *l'* et *l''* des leucocytes à noyau lobé ayant pénétré dans ce cytoplasma. *Ces leucocytes sont entourés d'un espace clair et renferment des granulations oxyphiles ayant appartenu à la cellule nerveuse.* Une cellule satellite (à gauche et en bas du vaisseau *h*) renferme également quelques granulations.

La dégénérescence primitive du neurone se traduit, dans certaines cellules par un enrichissement du cytoplasma en grains oxyphiles et une affinité marquée du réticulum pour

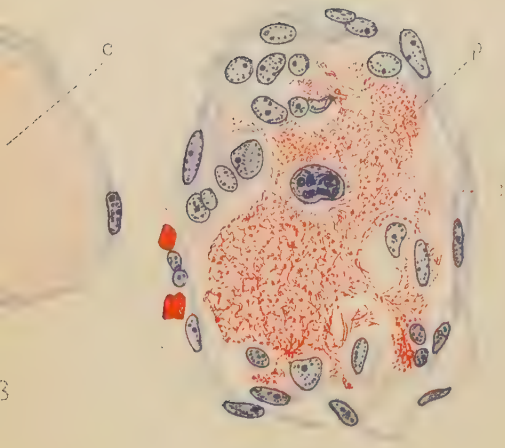

Fig. 4

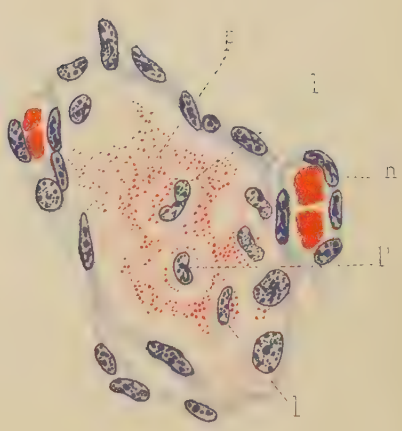

Fig. 5.

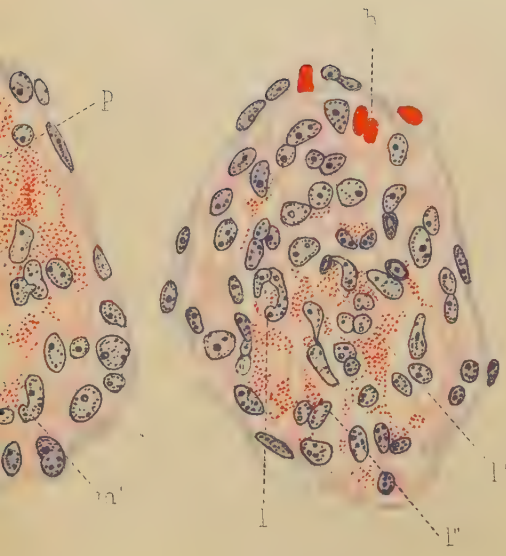

Fig. 8

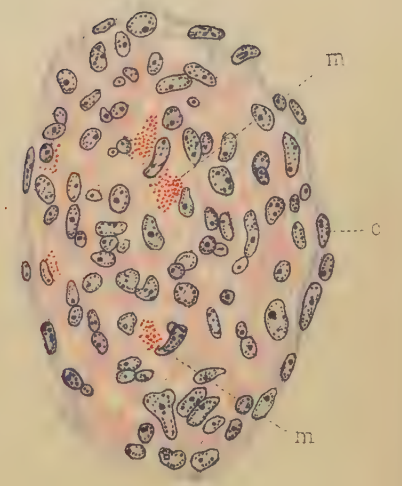

Fig. 10.

Imp. L. Lafontaine, Paris

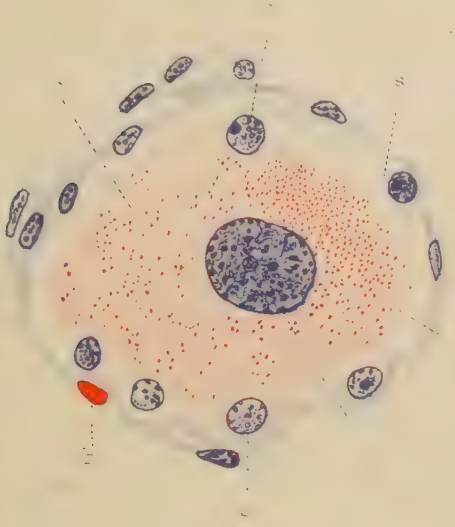

Fig 1

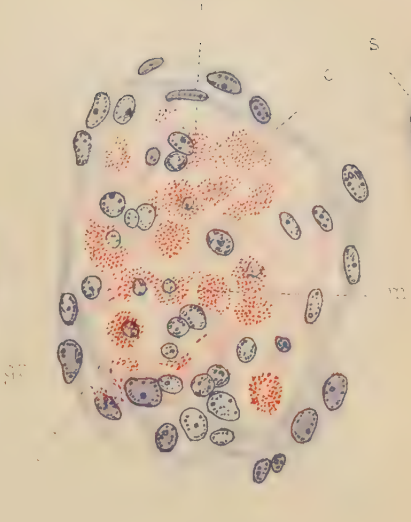

Fig 2

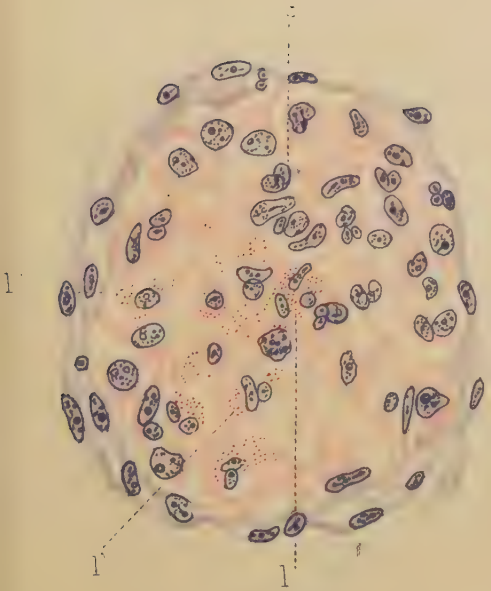

Fig. 6.

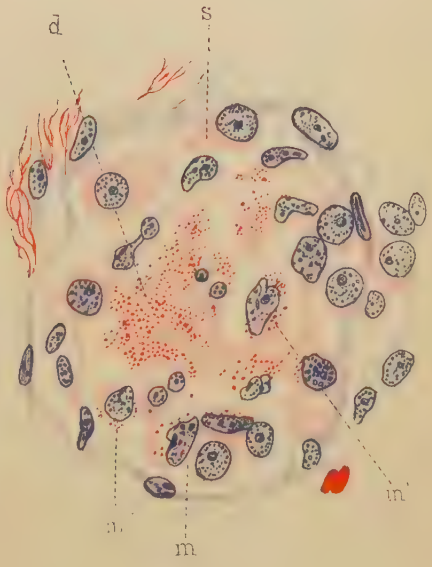

Fig 7.

Constantin del. & lith.

les couleurs acides. La *figure 4* est un exemple de cette modification particulière (*n*, noyau dégénéré; *p*, cytoplasma avec réticulum oxyphile et pénétration des macrophages dans la périphérie du cytoplasma).

La *figure 2* est une belle illustration de la phagocytose des grains oxyphiles par les leucocytes à noyau polymorphe et les mononucléaires; *c*, capsule; *l*, *l'*, phagocytes ayant englobé des grains acidophiles; *m*, fragment de polynucléaire contenant les mêmes grains.

La *figure 6* représente un stade plus avancé du processus. Toute la capsule est remplie de cellules migratrices, en grande majorité des polynucléaires. Certaines de ces cellules ont phagocyté des grains acidophiles. Elles sont emprisonnées dans un réseau à larges mailles, vestige du cytoplasma du neurone; *c*, mononucléaire sans granulations; *l*, *l'*, *l''*, polynucléaires ayant englobé des granulations oxyphiles.

La phagocytose de ces granulations est exercée surtout par les mononucléaires dans la cellule représentée par la *figure 7* : *d*, reste du cytoplasma avec granulations; *s*, cellule satellite sans granulations; *m*, *m'*, *m''*, macrophages ayant phagocyté des grains oxyphiles.

Des stades plus ou moins avancés de la neuronophagie sont représentés par les figures 8, 9 et 10.

Fig. 8. — *p*, reste du cytoplasma neuronique, avec grains oxyphiles; *m*, *m'*, macrophages ayant phagocyté ces grains.

Fig. 9. — *n*, hématies; *l*, *l'*, *l''*, polynucléaires ayant englobé des granulations acidophiles ayant appartenu à la cellule nerveuse.

Fig. 10. — *c*, capsule; *m*, *m*, paquets de grains oxyphiles dans certains des leucocytes qui ont remplacé complètement la cellule nerveuse.

Toutes ces figures montrent de la façon la plus évidente que *dans la destruction de la cellule nerveuse, au niveau des ganglions spinaux, chez le singe atteint de poliomyélite, la véritable neuronophagie intervient activement.* Ce qui prouve qu'il s'agit bien là d'un englobement phagocytaire de particules ayant appartenu à la cellule nerveuse, c'est la présence de granulations oxyphiles dans le protoplasma des phagocytes. Ces granulations appartiennent en propre à la cellule nerveuse et ne sauraient être confondues ni avec les grains éosinophiles, ni avec les granulations neutrophiles des leucocytes. Les premiers sont plus volumineux, les secondes plus fines et plus difficilement colorables. *Si donc on décèle de nombreux grains oxyphiles dans les phagocytes qui envahissent le cytoplasma du neurone, c'est que ces grains proviennent de ce cytoplasma et qu'ils ont été englobés par ces phagocytes.* Il y a neuronophagie véritable ; tout tend à le prouver.

Un point reste à élucider, cependant. Si l'origine vasculaire et diapédétique des polynucléaires qui prennent part au processus de la neuronophagie ne laisse aucun doute ; il est plus difficile de préciser la nature des macrophages qui interviennent dans ce processus. S'agit-il de mononucléaires du sang, ou de cellules satellites, ou des deux espèces d'éléments cellulaires à la fois? La quantité parfois considérable de macrophages que l'on observe à l'intérieur de la capsule, véritables nids de mononucléaires ayant remplacé la totalité du neurone (figures 6, 9 et 10, par exemple), nous fait pencher vers cette dernière hypothèse. Certains aspects du processus, tel celui représenté par la figure 7, plaident en faveur de l'intervention des cellules capsulaires (satellites) dans l'acte de la neuronophagie. Mais quelle que soit la

force prolifératives de ces cellules satellites, il nous semble peu probable qu'elles puissent assurer à elles seules la destruction phagocytaire du neurone. Les macrophages du sang doivent prendre une part active à ce processus de destruction.

IV. — **Essais de transmission aux lapins. du virus poliomyélitique.**

Au cours des récentes épidémies de poliomyélite humaine, la coïncidence de paralysies survenues chez les animaux domestiques a été signalée à plusieurs reprises. En 1910, au cours de l'épidémie du Massachusets, dans 34 des 150 foyers atteints par la poliomyélite, le Dr Lowett constate que 39 animaux sont malades, paralysés ou morts. Rapportant ces faits, J. Van Manning (1), May (2) concluent que l'homme n'est pas certainement l'hôte unique de la maladie.

Nous nous sommes donc demandé s'il était possible de découvrir la même sensibilité à l'égard du virus poliomyélitique chez des animaux autres que le singe.

On conçoit l'intérêt pratique de cette recherche, si elle permettait de transmettre en série la poliomyélite chez des animaux utilisés couramment dans les laboratoires.

Les rats, les cobayes sont réfractaires à la maladie de Heine-Medin. Pourtant Neustaedter de New-York (3) publiait récemment l'histoire de cobayes infectés par un singe malade et par la poussière de la cage; et il rapportait

(1) Van Manning. Corrélation de la paralysie épidémique chez l'animal et chez l'homme. *Medical Times* (New-York), mai 1912.

(2) May. *Monthly Bulletins of the Massachusetts State Board of Health*, for 1911. Boston, 1912.

(3) Neustaedter. Poliomyélite des cobayes. *The Journal of the American Medical Assoc.*, n° 13, p. 982, 29 mars 1913.

aussi quelques expériences d'inoculation des cobayes. Mais ces faits sont exceptionnels.

Le lapin, au contraire, paraît plus sensible au virus poliomyélitique. Krause et Meinicke préfèrent de jeunes lapins de race belge.

Déjà William Pasteur, Foulerton et Mac Cormac (1) avaient injecté le liquide céphalo-rachidien, sous la peau, dans le cerveau et dans le péritoine de quelques lapins ; ils ont affirmé avoir eu des résultats positifs au bout de 6 semaines, chez quelques-uns ; et la moelle inoculée à d'autres lapins, s'était montrée virulente. Mais Landsteiner et Popper infirment leur expérience par ce fait que, l'examen du système nerveux de l'un des animaux paralysés, n'a révélé aucune altération pouvant être rapprochée des lésions de la poliomyélite.

Bullow-Hauser et Harbitz, Guinon et Rist ont essayé également de conférer la poliomyélite aux lapins et aux souris, en leur injectant du liquide céphalo-rachidien.

Paisseau et Troisier ont obtenu, au bout d'un mois, une paralysie ascendante analogue au syndrome de Landry, chez un lapin, après injection intra-crânienne de liquide céphalo-rachidien ; et même, un lapin, neuf, mis dans la même cage est pris brusquement, quelques heures après, de paraplégie, et meurt. Les autres, par contre, n'ont pu obtenir la transmission en série.

Neisser (2) qui a obtenu des résultats analogues, n'ose conclure, car il a observé que d'autres lapins, non injectés, périssaient d'une maladie paralysante identique ; et il estime

(1) William Pasteur, Foulerton et Mac Cormac. *Lancet*, 1908, p. 484.
(2) Neisser (Franckfort-sur-le-Mein). *27e Congrès de Médecine interne*. Wiesbaden, avril 1910.

qu'il peut s'agir d'une maladie spontanée du lapin, indépendante de l'inoculation.

L'inoculation d'organes virulents broyés permit à Meinicke et Dahm, la possibilité d'une transmission en série; mais leur expérience reprise et complétée chez d'autres animaux donna des résultats négatifs, à Flexner et Lewis, Levaditi et Landsteiner (sauf, dans un cas), Leiner et Wiesner, Rœmer, Eichelberg, etc...

Krause et Meinicke affirment cependant avoir provoqué des paralysies chez le lapin à la suite d'inoculation de suc de rate, de cerveau et de liquide provenant de sujets atteints de poliomyélite (1).

Plus heureux ont été M. Netter et Mme Tinel-Giry qui ont pu réaliser deux séries d'inoculations positives, dont une avec passage, mais le virus s'est atténué très rapidement.

Devant cet échec systématique, tout en reconnaissant avec Levaditi, que le lapin, le plus souvent réfractaire au microbe poliomyélitique, peut parfois contracter la maladie, nous avons émis l'idée, qu'il était peut-être possible, par un artifice expérimental, de rendre le lapin plus sensible au virus.

Reprenant les expériences de Pasteur (2) sur l'inoculation de la bactéridie charbonneuse aux poules, « *par refroidissement* des animaux », nous avons transporté cet essai chez le lapin.

Un lot de 4 lapins fut inoculé avec un matériel virulent frais, provenant du macacus cynomolgus 490. Nous avons injecté 1/2 centimètre cube dans le cerveau. Immédiatement

(1) Krause et Meinicke. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1902, n° 42, p. 1825.

(2) Pasteur, Joubert et Chamberland. Sur le charbon des poules. *C. R. des séances de l'Acad. des Sciences*, 8 juillet 1878, t. LXXXVII, p. 47.

après, chacun de ces animaux fut mis dans une cage métallique. Cette cage fut, elle-même, placée dans un récipient garni de morceaux de glace.

Nous avons laissé ces lapins pendant 4 jours consécutifs, dans cette amosphère refroidie, et nous avons constaté que leur température respective s'était abaissée de plusieurs degrés.

Ce procédé semble mettre ces animaux en état de moindre résistance; mais l'état de nos lapins, encore en expérience aujourd'hui, ne nous permet pas d'apporter une conclusion sur ce mode un peu spécial d'expérimentation.

CONCLUSIONS

I. — La méthode du séro-diagnostic permet de considérer *comme étant d'origine poliomyélitique, certaines formes de méningites aiguës*, associées presque constamment à une lymphocytose rachidienne très abondante. Ces formes ne répondaient pas, jusqu'alors, à un type clinique bien défini, et avaient été rangées provisoirement sous le nom « d'états méningés d'origine indéterminée » ou de « méningites aiguës, bénignes d'allure épidémique ».

Par l'épreuve de la neutralisation du virus, nous avons pu démontrer que trois sujets ayant présenté le syndrome méningé Guillain-Richet (syndrome méningé avec ictère possédaient des anticorps poliomyélitiques dans leur sérum, 33 mois encore après leur maladie.

II. — Nous avons essayé de présenter un résumé des symptômes les plus fréquemment relevés au cours de la forme méningée de la maladie de Heine-Medin, pour en permettre un diagnostic précoce plus facile et pour éviter ainsi de porter un pronostic trop sombre.

III. — Nos recherches tendent à prouver que le virus de la poliomyélite, tout comme d'autres microbes, est suscep-

tible de subir des variations de virulence, se traduisant par des particularités de son pouvoir pathogène pour le singe.

Ainsi les virus parisiens provenant de cas de poliomyélites sporadiques se sont montrés de beaucoup moins actifs pour le singe, que d'autres virus recueillis au cours de véritables épidémies meurtrières. Et, s'ils ont pu conférer la paralysie infantile au singe, il nous a été impossible d'obtenir une transmission en série.

Ces variations spontanées de la virulence expliquent pourquoi la maladie sévit tantôt sous forme sporadique, tantôt avec l'allure épidémique.

IV. *Les modifications cytologiques du sang et du liquide céphalo-rachidien* nous ont permis de proposer les conclusions suivantes :

A). Dans le *liquide céphalo-rachidien*, peuvent apparaître certains éléments cellulaires à gros noyau, et à protoplasma abondant, qui doivent être classés parmi les macrophages, ainsi que l'indiquent leurs caractères morphologiques, et la présence dans leur protoplasma d'inclusion lymphocytaires.

Nous avons rencontré les mêmes macrophages sur les coupes de moelle, dans les mêmes cas, et dans les espaces lymphatiques des gaînes vasculaires méningées.

B). — Les modifications de la *formule sanguine* sont loin d'être constantes, tant chez l'homme que chez le singe, et ne peuvent servir de moyen de diagnostic à aucun stade de la maladie.

V. — Nous avons pu préciser *le mécanisme de la neuronophagie.*

En employant une technique spéciale (méthode de Mann modifiée), nous avons pu analyser les détails de la neuronophagie, phénomène déjà signalé dans la poliomyélite aiguë, comme dans la rage.

La présence à l'intérieur des *phagocytes* de *granulations oxyphiles* appartenant à la cellule nerveuse, indique bien que le terme de neuronophagie correspond à une phagocytose réelle de la cellule nerveuse, par les globules blancs mono- et polynucléaires.

Le neurone semble être, non seulement détruit par des substances sécrétées par le globule blanc (jouant le rôle d'un ferment cytologique), mais aussi réellement phagocyté, c'est-à-dire englobé par les leucocytes, et digéré à l'intérieur de leur protoplasma.

Vu : le Président,
MARFAN

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

INTRODUCTION 11

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — **Maladie de Heine-Medin, état actuel de la question** 15

CHAPITRE II. — **Formes abortives et méningées** 21

I. — Formes méningées associées à des troubles paralytiques. 25

II. — Formes méningées sans troubles paralytiques. . . . 34

1° Formes méningées pures 38

2° Formes méningées associées à de l'ictère. 45

Diagnostic des formes méningées pures 45

CHAPITRE III. — **Le virus de la maladie de Heine-Medin** 55

I. — Nature du virus 57

II. — Voies d'entrée du virus 63

III. — Propagation du virus dans l'organisme 67

IV. — Localisation du virus dans le système nerveux central; ses affinités pour certaines régions 71

V. — Voies d'élimination 74

VI. — Modes de propagation 76

VII. — Interprétation des cas épidémiques et des cas sporadiques. Immunité. Réactions humorales. . . . 84

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Chapitre I. — **Faits cliniques** 92
Observation I 93
Observation II 96
I. — Démonstration expérimentale de l'existence d'une méningite simple provoquée par l'agent poliomyélitique . . 105

Chapitre II. — **Faits expérimentaux** 111
I. — Recherche du virus dans le système circulatoire, lymphatique, nerveux, aux différents stades de l'infection. 111
II. — Le sang et le liquide céphalo-rachidien à la période initiale « étape méningée pré-poliomyélitique » de la maladie de Heine-Medin 114
III. — Phénomènes de neuronophagie 118
IV. — Essais de transmission au lapin du virus poliomyélitique. 127

Conclusions 131

Coulommiers. — Imp. Dessaint & Cie, 41, rue de Melun.